

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel
Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Leiter: Professor Dr. T. Risler

**Prävention der Kontrastmittelnephropathie
durch
orale und intravenöse Hydratation**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
INGMAR JOHANNES SILBERBAUR
aus Weißenhorn

2003

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen
1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. C. Erley
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Miller

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
I.1. Kontrastmittel-Nephropathie	1
I.1.1. Definition und Inzidenz der Kontrastmittel-Nephropathie	1
I.1.2. Ätiologie und Pathogenese der Kontrastmittel-Nephropathie	2
I.2. Prävention der kontrastmittel-induzierten Nephropathie	4
I.2.1. Reduzierung des Einsatzes von Kontrastmittel	4
I.2.2. Reduzierung des Kontrastmittelvolumens	4
I.2.3. Art des verwendeten Kontrastmittels	5
I.2.4. Calciumkanal-Antagonisten	5
I.2.5. Theophyllin	5
I.2.6. Vermeidung von Prostaglandinsynthase-Hemmern und Gabe von Prostaglandin E ₁	6
I.2.7. ANP	6
I.2.8. Acetylcystein	6
I.2.9. Einsatz von Diuretika und Mannitol	7
I.2.10. Präventive Hämodialyse	7
I.2.11. Prävention der kontrastmittel-induzierten Nephropathie durch Hydratation	8
I.3. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	9
I.4. Endothelin	9
I.5. Vasopressin	10
I.6. N-Acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)	10
I.7. Kontrastmittelclearance	11
I.8. Zielsetzung der Studie	13
II. Studienentwurf und Methoden	14
II.1. Teilnahmekriterien	14
II.1.1. Einschlusskriterien	14
II.1.2. Ausschlusskriterien	14
II.2. Patientencharakteristika zu Studienbeginn	15
II.3. Studienentwurf und –aufbau	17
II.4. Methoden	20
II.4.1. Probengewinnung	20

II.4.1.1. Kontrastmittelclearance	20
II.4.1.2. Hormone	20
II.4.1.3. Sammelurin	21
II.4.2. Kontrastmittelclearance	21
II.4.2.1. Clearance-Berechnung	21
II.4.3. Bestimmung der Plasmapareninaktivität	22
II.4.4. Bestimmung von Angiotensin II und Endothelin im Plasma	22
II.4.5. Bestimmung von Vasopressin im Plasma	22
II.4.6. Bestimmung von NAG im Urin	23
II.4.7. Weitere Laborparameter	23
II.4.8. Statistische Methoden	23
III. Ergebnisse	25
III.1. Glomeruläre Filtrationsrate	25
III.2. Veränderungen der vasoaktiven Hormone und NAG-Ausscheidung	34
IV. Diskussion	35
IV.1. Entwicklung der GFR nach Kontrastmittel-Gabe	35
IV.2. Auftreten einer KMIN nach Kontrastmittelgabe	36
IV.3. GFR-Veränderungen bei Patienten mit Diabetes mellitus	36
IV.4. GFR-Veränderungen bei Patienten mit Medikamenteneinnahme	37
IV.5. Veränderungen der Hormonwerte und von NAG	37
V. Zusammenfassung	39
VI. Anhang	41
VI.1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	41
VI.2. Dokumentationsbogen	42
VI.3. Literaturverzeichnis	44
VI.4. Danksagung	52
VI.5. Lebenslauf	53

I. Einleitung

I.1. Kontrastmittel-Nephropathie

I.1.1. Definition und Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie

Trotz vieler Fortschritte in der Medizin nimmt das Neuauftreten des nosokomialen akuten Nierenversagens immer weiter zu. Es geht mit einer hohen Mortalität einher und führt zu einer zunehmenden Morbidität nicht-renaler Krankheiten und damit zu einer verlängerten Hospitalisation der Patienten (41).

Die kontrastmittelinduzierte Nephropathie (KMIN) ist dabei die dritthäufigste Ursache für ein akutes Nierenversagen bei hospitalisierten Patienten mit zunehmender Inzidenz: „Der Anteil kontrastmittelinduzierter Nephropathien an den in Krankenhäusern erworbenen akuten Nierenversagen stieg von 5% im Jahr 1977 auf 32% in 1987.“ (41). Je nach Risikogruppen und Definition des akuten Nierenversagens werden Inzidenzen der KMIN zwischen 0% und 90% angegeben; das Auftreten bei Patienten mit sogenanntem niedrigem Risiko lag dabei bei 2 - 5%. (8, 11, 67)

Eine exakte, einheitliche Definition des akuten Nierenversagens nach Kontrastmittelgabe gibt es nicht. Allgemein spricht man von einer KMIN bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion nach der Applikation von Kontrastmittel, für die es keine anderen Gründe gibt. Die über Stunden oder Tage dauernde Reduzierung der Nierenleistung mit der Störung der Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase wird in verschiedenen Studien über eine Zunahme des Serum-Kreatinin-Wertes von mehr als 0,3 bis 1,0 mg/dl definiert. Auch eine Zunahme von mehr als 20%, 25% oder 50% vom Ausgangswert oder die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR), bestimmt durch die Kreatinin-Clearance, um über 50% wird in manchen Arbeiten als akutes Nierenversagen bezeichnet. Als weiterer Indikator wird die vermehrte Ausscheidung von Urinenzymen, unabhängig von einer GFR-Abnahme, angesehen. Klinisch zeigt sich dabei eine Symptomatik, die von asymptomatischen Zuständen, über eine nicht-oligurische transiente renale Dysfunktion, einer oligurischen (weniger als 400 ml Urin / Tag) Störung bis hin zum schweren akuten, dialysepflichtigen Nierenversagen, reichen kann. Dabei zeigten mehrere Studien, dass Patienten mit einem Basis-Kreatininwert größer 4 mg/dl in bis zu 50% dialysepflichtig werden können (19, 22, 37, 38, 44, 60, 63, 71).

Als der bedeutendste Risikofaktor gilt eine vorbestehende Niereninsuffizienz. Insbesondere in Kombination mit einem Diabetes mellitus nimmt die Inzidenz der KMIN dramatisch zu.

Bei alleinigem Diabetes mellitus mit normaler Nierenleistung zeigte sich hingegen nur ein gering erhöhtes Risiko (7, 8, 37, 50, 59, 63, 66). Weitere Risikofaktoren wie bestehende Proteinurie, Herzinsuffizienz, hohes Alter, männliches Geschlecht oder die Menge und Art des verwendeten Kontrastmittels wurden in einer Vielzahl von Studien als Mitauslöser der KMIN beschrieben, in anderen Studien hingegen als ohne Einfluß auf die Nierenleistung bewertet. Kommen jedoch drei oder mehr Risikofaktoren bei einem Patienten zusammen, steigt das Risiko einer akuten Niereninsuffizienz auf 60-100% (7, 63)

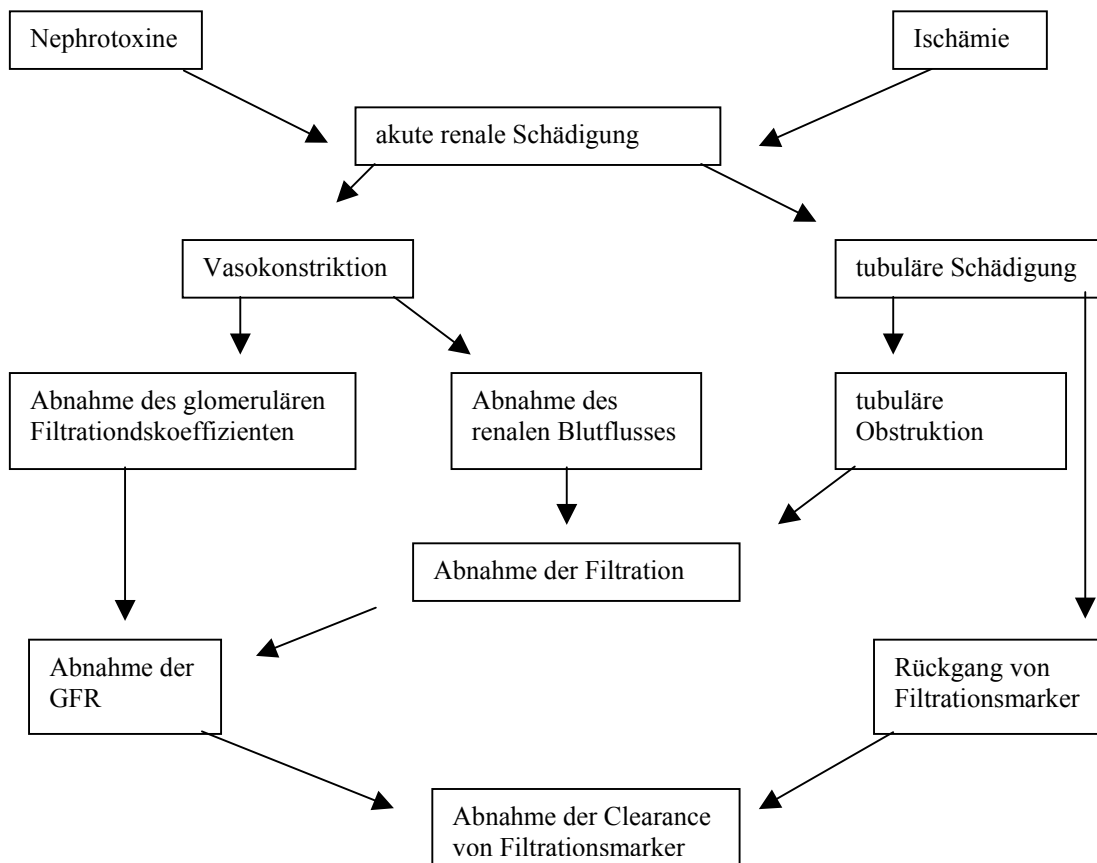
Anhand von Zahlen der Universität Regensburg wird bei den in Deutschland stattfindenden 487.000 Koronarangiographien und 138.000 PTCA's pro Jahr und bei einem durchschnittlichen Auftreten eines akuten Nierenversagens bei Risikopatienten von 3,5 bis 15,5% mit einer KMIN bei 6250 Patienten pro Jahr gerechnet. (41)

I.1.2. Ätiologie und Pathogenese der Kontrastmittel-Nephropathie

Durch die renale Elimination der Röntgenkontrastmittel sind die Nieren der Wirkung dieser Substanzen über einen längeren Zeitraum ausgesetzt. Für die Entstehung einer KMIN wird dabei eine multifaktorielle Genese angenommen, so daß nicht bei jedem Patienten zwangsläufig derselbe pathophysiologische Prozeß ablaufen muß. Eine wesentliche Rolle scheinen hypoxische und ischämische Zustände zu spielen, die zu einer erhöhten Vulnerabilität und/oder direkten Schädigung des Nierenmarks führen. Solomon führte hier den Begriff des „medullary steal syndrom“ ein; eine verbesserte Durchblutung der Nierenrinde auf Kosten des Nierenmarks durch unterschiedliche Wirkungen vasodilatativer und vasokonstriktiver Substanzen in Mark und Rinde (68). Überhaupt scheint in einer Störung des Gleichgewichtes zwischen vasodilatativen und –konstriktiven Substanzen durch das Kontrastmittel der Schlüssel zum Verständnis einer renalen Ischämie mit nachfolgender KMIN zu liegen. Ebenso wurde eine Abnahme der Fähigkeit zur Verformung der Erythrozyten nach Kontrastmittelgabe festgestellt und dies als ein weiterer Beitrag zur Abnahme des renalen Blutflusses diskutiert. Während im restlichen Organismus nach Kontrastmittelgabe die Durchblutung allgemein zunimmt, kommt es in den Nierengefäßen zunächst zu einer Vasodilatation mit erhöhtem renalen Blutfluß und anschließend zu einer Abnahme der renalen Durchblutung, die zu einer länger andauernden Reduzierung der GFR führt. Dieser Prozeß ist bei Tieren mit Volumenmangel prolongiert und hält unter Umständen bis zu 24 Stunden an. Zusätzlich kommen noch direkte zytotoxische Effekte an Nierentubuluszellen mit Abnahme der Enzymaktivitäten durch Röntgenkontrastmittel hinzu, sowie ein erhöhter Anfall von freien Radikalen. (2, 7, 11, 14, 29, 30, 31, 37, 48, 60, 61, 68,

74, 78, 80). Meßbar sind diese Veränderungen durch eine Erhöhung des Serum-Kreatinins und eine Abnahme der GFR bereits nach 24 bis 48 Stunden (8, 44, 65). Die Nieren besitzen in den meisten Fällen die Fähigkeit, sich nach ischämischen Zellschädigungen durch eine erhöhte mitotische Aktivität komplett zu regenerieren (75). Dies zeigt sich auch bei den meisten Patienten in der Normalisierung der GFR und des Serum-Kreatinins einige Tage nach maximaler Reduktion der Nierenleistung (74). Jedoch muß bei einem Viertel der Patienten, bei denen es zu einer KMIN kam, mit einer dauerhaften Einbuße der Nierenleistung gerechnet werden (60).

Abb. 1 Pathophysiologie des akuten Nierenversagens (nach Brenner u. Mitarbeiter (59))



I.2. Prävention der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie

Klinisch und experimentell wurden bisher eine Vielzahl von Faktoren beobachtet, die eine Kontrastmittelinduzierte-Nephropathie auslösen oder verstärken können. Über mögliche und sinnvolle Präventionsmaßnahmen herrscht aber nach wie vor Unklarheit. Im Folgenden seien die wichtigsten Maßnahmen zur Prophylaxe der KMIN dargestellt:

I.2.1. Reduzierung des Einsatzes von Kontrastmittel

Grundsätzlich sollte vor jeder Untersuchung mit Röntgenkontrastmittel die Indikation streng gestellt werden, insbesondere bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren. Nach Möglichkeit sollte eine alternative Diagnose- oder Therapieform gewählt werden (7).

I.2.2. Reduzierung des Kontrastmittelvolumens

Ob die Menge des applizierten Kontrastmittels eine signifikante Rolle bei der Entstehung einer KMIN spielt, wird kontrovers diskutiert. So zeigte in einer prospektiven Studie mit 200 Patienten, die zwischen 30 ml und 530 ml Röntgenkontrastmittel erhielten, die Kontrastmittelmenge keine Auswirkung auf die Nierenparameter. Bei einer anderen Studie an niereninsuffizienten Patienten trat erst ab einer Kontrastmittelmenge von mehr als 135 ml eine KMIN auf, wobei hier wohl dennoch nicht von einem Schwellenwert ausgegangen werden kann. Zur Zeit wird somit empfohlen, bei Hochrisikopatienten, also solchen mit eingeschränkter Nierenfunktion, Diabetes mellitus oder einer bestehenden Herzinsuffizienz, möglichst niedrige Kontrastmittelmengen zu injizieren. (52, 66, 68). Cigarroa et al. geben konkret eine Formel zur Berechnung einer Kontrastmittel-Maximaldosis an, bei der eine KMIN bei Niereninsuffizienten lediglich bei 2% der Patienten auftrat, im Gegensatz zu 21% der Patienten, die diese Maximaldosis überschritten (17):

$$\frac{5 \text{ ml Kontrastmittel / kg Körpergewicht (maximal 300 ml)}}{\text{Serum-Kreatinin (mg/dl)}}$$

Weiterhin scheint ein erhöhtes Risiko bei wiederholter Applikation eines Röntgenkontrastmittels innerhalb von 72 Stunden zu bestehen, wenn z.B. auf eine diagnostische eine interventionelle Katheterisierung am darauffolgenden Tag durchgeführt wird. Jevniker et al. geben für diese Patienten ein bis zu 40% erhöhtes Risiko einer KMIN an (55)

I.2.3. Art des verwendeten Kontrastmittels

In Tierversuchen und in vitro wurde ein geringerer nierenschädigender Effekt von nicht-ionischem (niedrig-osmolarem) im Vergleich zu ionischem (hoch-osmolarem) Kontrastmittel beobachtet. In verschiedenen klinischen Studien konnten diese Ergebnisse nur bedingt bestätigt werden. Doch scheint es, daß insbesondere Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz mit und ohne Diabetes mellitus von der Gabe eines nicht-ionischen Kontrastmittels profitieren. Für Patienten mit normaler Nierenfunktion scheint die Art des Kontrastmittels im Hinblick auf die Osmolarität jedoch kaum eine nennenswerte Rolle zu spielen (1, 2, 6, 30, 37, 45, 65, 68). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, daß auch die Viskosität des Kontrastmittels eine Auswirkung auf die Mikrozirkulation hat. Es zeigte sich, daß hochvisköse Röntgenkontrastmittel zu einer Durchblutungsabnahme der Mikrostrombahn führen (5, 37).

I.2.4. Calciumkanal-Antagonisten

Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, daß Calcium-Antagonisten einer renalen Vasokonstriktion und einer postischämischen akuten Tubulusnekrose mittels zytoprotektiver Eigenschaften entgegenwirken. Verschiedene Studien zeigten, daß durch Calcium-Antagonisten ein Benefit hinsichtlich der Prävention einer KMIN besteht. Andere Studien konnten dies hingegen nicht bestätigen. Man kann aber wohl davon ausgehen, daß Calcium direkt oder indirekt an der Autoregulation der Niere beteiligt ist (7, 41, 55, 61, 69). Jedoch liegen noch keine größeren Studien am Menschen vor, aus denen sich eine Therapieempfehlung ableiten ließe.

I.2.5. Theophyllin

Wie bereits erwähnt scheinen vasoaktive Substanzen eine Hauptrolle bei der Entstehung einer KMIN zu spielen. Tierexperimentelle Studien wiesen hier insbesondere auf den, bei lokaler Ischämie entstehenden, ATP-Metaboliten Adenosin hin und diskutierten seine Rolle als Mediator bei Vasokonstriktion nach Kontrastmittelgabe. So steigt die Adenosinkonzentration im Urin nach einer Injektion von Röntgenkontrastmittel an. Während Adenosin im Muskelgewebe vasodilatierend wirkt, verursacht es in der Niere genau den gegenteiligen Effekt, eine Vasokonstriktion. (4, 61, 68) Theophyllin wirkt in entsprechenden Dosen als Adenosin-Antagonist. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß Theophyllin das Risiko einer Kontrastmittelneuropathie erniedrigt, wobei es bei

ausreichender Hydratation des Patienten zum Zeitpunkt der Kontrastmittelgabe keinen wesentlichen zusätzlichen Benefit zu bringen scheint. (7, 23)

I.2.6. Vermeidung von Prostaglandinsynthase-Hemmern und Gabe von Prostaglandin E₁

Eine wichtige Rolle in der Homöostase zwischen vasokonstriktiven und vasodilatativen Substanzen an den Nierengefäßen spielen Prostaglandine. In der Niere ist PGE₁ mitverantwortlich für die Aufrechterhaltung des Blutflusses, der intrarenalen Blutverteilung und der Ausscheidung von Elektrolyten und Wasser. Aufgrund seiner vasodilatativen und zytoprotektiven Eigenschaften wird PGE₁ als protektive Substanz hinsichtlich der Vermeidung einer KMIN diskutiert. Experimentell konnte eine verlängerte Wirkung vasokonstriktorisch aktiver Substanzen, insbesondere des Endothelins, bei Blockade der Prostaglandinsynthase beobachtet werden und damit eine Hypoxie des Gewebes. Auch in klinischen Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die elektiv Röntgenkontrastmittel erhielten erwies sich eine Gabe von PGE₁ als nephroprotektiv. Diese Beobachtung scheint eine Vermeidung von Prostaglandinsynthase-Hemmern und evtl. eine zusätzliche intravenöse Gabe von PGE₁ zur Prophylaxe der KMIN nahezu legen. (15, 33, 39, 40).

I.2.7. ANP

Die Niere besitzt in den afferenten Arteriolen und Nierenkörperchen sowie in den Sammelrohren des Nierenmarks Rezeptoren für ANP. ANP führt zu einer Vasodilatation des Vas afferens bei gleichzeitiger Konstriktion efferenter Gefäße und Blockierung der tubulären Natriumrückresorption und erhöht dadurch die Nierendurchblutung, die GFR, sowie die Natriurese und Diurese. In mehreren Tierversuchen zeigten sich hinsichtlich der Prävention einer KMIN positive Ergebnisse. In einer klinischen Studie an Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion durch Kurnik et al. konnte jedoch kein Benefit festgestellt werden. (41, 42)

I.2.8. Acetylcystein

Tierversuche zeigten eine mögliche Rolle von freien Sauerstoffradikalen bei der Entstehung einer KMIN. So könnten direkte renale Schäden durch Sauerstoffradikale oder eine reduzierte Wirkung von Antioxidantien hervorgerufen werden (72). Zur Bestätigung dieser Theorie erhielten in einer klinischen Placebo-kontrollierten Studie Patienten mit chronischem Nierenversagen einen Tag vor einer elektiven Kontrastmittelgabe im Rahmen einer CT-

Untersuchung 2 mal 600mg des Antioxidans Acetylcystein. Dabei kam es im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer signifikanten Abnahme des Serumkreatinins und eines verminderten Auftretens eines akuten Nierenversagens bei jedoch keinem signifikanten Anstieg des Serumkreatinins in der Kontrollgruppe. (72) Auch einige weitere Studien bestätigten den protektiven Effekt von Acetylcystein bei CT-Untersuchungen. (73) Durham et al. konzipierten daraufhin eine Studie mit der Frage, ob sich diese Ergebnisse auch auf Kontrastmittelgaben im Rahmen einer CORO oder PTCA übertragen lassen. Dabei konnten die positiven Resultate von Tepel et al. nicht wiederholt werden: Zwischen einer Placebo-Gruppe und der Acetylcystein-Gruppe kam es zu keinen signifikanten Unterschieden hinsichtlich der Prävention einer KMIN (20).

I.2.9. Einsatz von Diuretika und Mannitol

Diskutiert wurden die Gaben von Mannitol und Furosemid vor der Applikation eines Röntgenkontrastmittels, zeigte sich doch in einer klinischen Studie sowie in Tierversuchen eine Protektion vor ischämischen und hypoxischen Schädigungen an der Niere. Eine andere Studie an Ratten hingegen fand eine erhöhte Erythrozytenaggregation nach Mannitol- und Kontrastmittelgabe und auch bei weiteren Studien am Menschen konnten die positiven Ergebnisse nur bedingt bestätigt werden. Ohne eine gleichzeitige Gabe von Flüssigkeit reduzieren diese Substanzen die renale Perfusion eher und beeinflussen die Prognose negativ. Wird allerdings auf eine ausreichende Hydrierung bei gleichzeitiger forcierter Diurese mittels Furosemid und Dopamin geachtet, kann sich durchaus ein Benefit für die Patienten ergeben (3, 41, 48, 66, 67, 74, 79).

I.2.10. Präventive Hämodialyse

In prospektiven Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigte sich, dass die zirkulierende Kontrastmittelmenge durch eine präventive Hämodialyse oder Peritonealdialyse um 30% – 90% reduziert werden konnte, dies aber nicht vor dem Auftreten einer KMIN schützt (46, 53). Im klinischen Einsatz gelingt ein Dialysebeginn zumeist erst 1-2 Stunden nach der Kontrastmittelgabe, einem Zeitpunkt also, bei dem „die hämodynamische Wirkung des Kontrastmittels an den Nieren wahrscheinlich bereits zum Tragen kam“. (9) Im Gegenteil kann es durch eine Dialysebehandlung zu einer hämodynamischen Veränderung, wie z.B. dem Abfall des renalen Blutflusses durch Vasokonstriktion während der Hämodialyse kommen. „Insgesamt rechtfertigt die derzeitige Datenlage eine prophylaktische Hämodialyse nach KM-Exposition bei niereninsuffizienten

Patienten mit ausreichender Restdiurese nicht; insbesondere, wenn man die Risiken durch die Behandlung (Blutung, Kreislaufdepression, Infektionsgefahr durch die Katheter etc.) mit in die Überlegung einbezieht.“ (9)

I.2.11. Prävention der kontrastmittelinduzierten Nephropathie durch Hydratation

Schon vor mehreren Jahrzehnten wurde eine erhöhte Inzidenz von akutem Nierenversagen bei dehydrierten Patienten, insbesondere solchen mit Diabetes mellitus und vorbestehender Niereninsuffizienz, beschrieben. Dabei zeigte sich eine erhöhte Auftretungswahrscheinlichkeit im Sommer, wenn die Patienten durch Respiration vermehrt Flüssigkeit verloren, bei der Gabe von Laxantien und bei Ausscheidungsurogrammen, vor denen die Patienten keine Flüssigkeit aufnehmen durften, um die Konzentration des Kontrastmittels im Harntrakt und damit die Bildqualität zu erhöhen. In nachfolgenden Studien und Beobachtungen ergaben sich immer mehr Anhaltspunkte, daß eine effektive Hydratation als Prophylaxe vor einer KMIN anzusehen ist. So wurde in Studien, die die unterschiedlichsten prophylaktischen Maßnahmen anwandten, regelmäßig beobachtet, daß bei guter Hydrierung der Patienten der GFR-Abfall moderater und das Auftreten einer KMIN seltener war. Angenommen wird dabei unter anderem, daß im Zustand der insuffizienten Hydratation durch den verringerten renalen Blutfluß und die reduzierte GFR das Röntgenkontrastmittel länger auf Tubuluszellen einwirken und diese schädigen kann. Weiterhin senkt eine ausreichende Vorhydrierung die Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und anderer intrarenal aktiver, vasokonstriktiver Substanzen, verhindert tubuläre Obstruktionen, verdünnt das Kontrastmittel und erhöht die Diurese und Natriumausscheidung. Um eine Dehydratation vorzubeugen wurden neben der Aufforderung zu erhöhter oraler Flüssigkeitsaufnahme zumeist eine hypoosmolare 0,45% NaCl-Lösungen intravenös infundiert. Die Infusion einer hypoosmolaren Flüssigkeit schien der Hyperosmolarität der Röntgenkontrastmittel entgegenzuwirken und war damit günstiger zu beurteilen. Nach Beendigung der klinischen Phase unserer Studie wurde im Februar 2002 eine Arbeit veröffentlicht, die isotonische und halb-isotonische Infusionslösungen, verabreicht über 24h um eine Kontrastmittelapplikation herum, zur Prophylaxe einer KMIN untersuchte. Hierbei zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der isotonischen (0,9%igen NaCl) Infusion im Vergleich zur Gabe einer halb-isotonischen Lösung, bestehend aus 0,45% NaCl und Glucose 5%. (54) Wie auch immer gilt als elementare Voraussetzung einer suffizienten prophylaktischen Hydratation die genaue Bilanzierung, um negative Bilanzen und eine Überwässerung zu verhindern (7, 14, 22, 23, 24, 37, 38, 41, 60, 67, 71).

I.3. Renin-Angiotensin-Aldosteron System

Die Rolle des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) im Zusammenhang mit dem akuten Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe wurde in verschiedenen Studien immer wieder betrachtet. Tiermodelle lassen darauf schließen, daß die Langzeitaktivierung des RAAS mit entsprechender Diät an der Entwicklung des KMIN beteiligt ist, gleichzeitig scheint eine chronische Reduzierung der Aktivität des RAAS genau dieses zu verhindern. Eine kurzfristige Aktivierung des RAAS mittels einer Kochsalzlösung scheint hingegen keinen Effekt bezüglich der Prävention der KMIN zu haben. Auch der Einsatz von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bringt keinen nennenswerten Schutz vor einer KMIN. (21, 37, 43, 78)

I.4. Endothelin

Endotheline sind die stärksten vasokonstriktorisch wirkenden Substanzen, die bisher erforscht wurden (81). Endotheline werden primär aus vaskulären Endothelzellen aber auch extravaskulär – insbesondere aus Herz, Lunge und Niere - exprimiert und scheinen zu einer verlängerten Vasokonstriktion in den meisten Gefäßen zu führen. Bekannt sind zumindest drei verschiedene Peptide aus dieser Familie (ET1, ET2, ET3) mit jeweils 21 Aminosäuren. ET1 ist das bisher am besten erforschte. Injiziert man ET1, so kommt es zu einer Abnahme des renalen Blutflusses und damit einhergehend zu einer Abnahme der GFR.

Weiterhin konnte in experimentellen Studien gezeigt werden, daß durch Kontrastmittelgabe innerhalb von Minuten vermehrt Endothelin von den renalen Tubuluszellen ausgeschüttet wird und gleichzeitig eine Korrelation zu einer – über Stunden anhaltenden – Vasokonstriktion an den Nierengefäßen besteht (15, 33, 68). Mittels eines Endothelinrezeptor-Antagonisten hingegen konnte eine verlängerte renale Vasokonstriktion vermieden werden (15). In einer ersten klinischen Studie hingegen waren die Ergebnisse der Anwendung eines Endothelinrezeptor-Antagonisten enttäuschend. Im Vergleich zu Placebo war die Inzidenz einer KMIN bei Patienten mit dem Endothelinrezeptor-Antagonisten signifikant erhöht. (40)

I.5. Vasopressin

Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH, Adiuretin) ist ein Nonapeptid, das im Hypothalamus gebildet, bei Verminderung des intra- und/oder extrazellulären Volumens ausgeschüttet wird und die renale Wasserausscheidung senkt. Stimuli, die zur Ausschüttung von Vasopressin führen sind zum einen die extrazelluläre Osmolarität, zum anderen das Plasmavolumen, daß durch Dehnungsrezeptoren im linken Vorhof registriert wird. Die antidiuretische Wirkung kommt durch eine Steigerung der Wasserpermeabilität der luminalen Zellmembran im distalen Konvolut zustande. In hohen Konzentrationen wirkt Vasopressin vasokonstriktorisches. Bei der Gabe von Kontrastmittel reagiert der Organismus mit einer erhöhten Ausschüttung von Vasopressin. Ist der Patient dehydriert kommt es zu sehr hohen Vasopressin-Spiegeln mit entsprechenden Vasokonstriktionen.

I.6. N-Acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG)

NAG ist ein lysosomales Enzym mit einem Molekulargewicht von 150 kDa. Zwar liegt es in allen Geweben und Körperflüssigkeiten vor, es kann jedoch aufgrund seines hohen Molekulargewichtes nicht glomerulär filtriert werden, so daß nachgewiesenes NAG im Urin als spezifisch für die Niere angesehen werden muß. Da sich 70% der in der Niere gemessenen NAG-Aktivität in den proximalen Tubuluszellen lokalisiert, deutet ein vermehrtes auftreten von NAG im Urin auf eine Schädigungen dieser Zellen hin. (36)

Nach Gabe von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel zeigte sich in mehreren Studien die Freisetzung von NAG erhöht, ohne jedoch mit einer GFR-Abnahme zu korrelieren (23, 33).

I.7. Kontrastmittelclearance

In den meisten Studien, die sich mit der Kontrastmittelnephropathie beschäftigen, wird deren Inzidenz anhand der Zunahme des Serum-Kreatinin-Wertes definiert. Diese Bestimmung wird verschiedentlich als zu ungenau angesehen, erreicht doch der Serum-Kreatinin-Wert erst nach ca. 72h seinen maximalen Anstieg. Als sinnvoller wurde es vielmehr erachtet, die Nierenleistung anhand der GFR zu bestimmen. (25, 28)

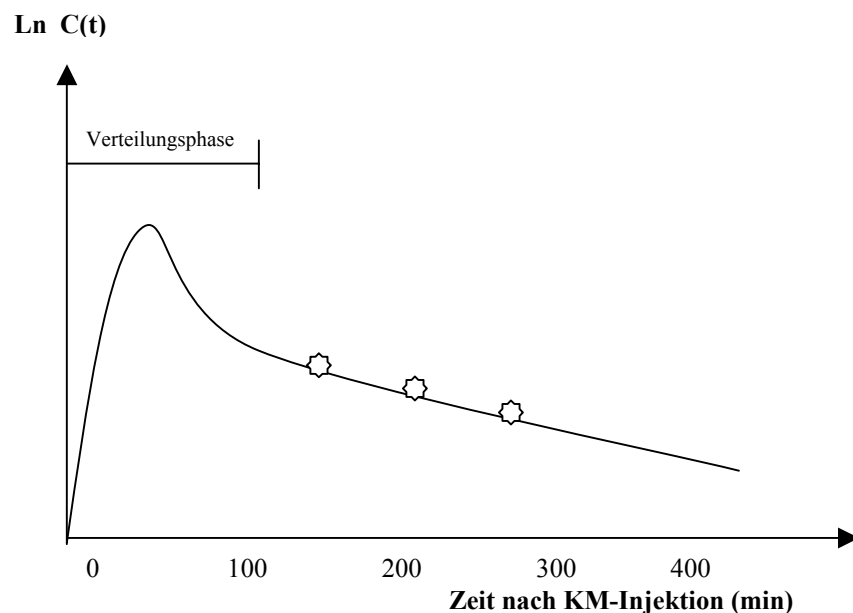
Errechnet werden kann die GFR anhand der Plasmaclearance eines Markers, der entweder ein endogenes Stoffwechselprodukt oder eine exogen zugeführte Substanz sein kann. Dabei sollte der, die GFR bestimmende, Marker folgende Eigenschaften aufweisen (28, 64):

- freie Filtration durch die glomeruläre Membran
- keine Bindung an Plasmaproteine
- keine Reabsorption, Sekretion oder Metabolisierung durch die Nierentubuli
- vollständige Elimination über die Nieren
- keine Einflüsse auf die GFR
- ungiftig

Bei der Plasmaclearance wird die Plasmakonzentration eines exogen zugeführten Markers zu definierten Zeitpunkten bestimmt und anhand dieser Konzentration die Clearance berechnet. Nicht-radioaktive Kontrastmittel, wie z.B. Iohexol und Iopromid, haben sich dabei in den letzten Jahren immer mehr als ein idealer Marker für die Berechnung der Plasmaclearance erwiesen und zeigten eine exzellente Korrelation zu anderen angewandten Markern wie Inulin – das bisher als Goldstandard für die Bestimmung der GFR dient -, Technetium-DTPA und Chrom-EDTA. Kontrastmittelmoleküle werden beinahe vollständig über die Nieren eliminiert, haben eine niedrige Proteinbindung, eine geringe Molekülmasse, so daß sie die glomeruläre Membran passieren, und weisen keinerlei Metabolismus, sowie nur eine geringe oder gar keine tubuläre Absorption und Exkretion auf. Während größere Mengen von Kontrastmittel – wie bereits erwähnt - nierenschädigende Eigenschaften aufweisen, kommt es bei niedrigen Dosen (z.B. 10 – 15 ml Iohexol), wie sie im Rahmen dieser Studie zur Bestimmung der zweiten GFR appliziert wurden, zu keinen Zeichen einer Nephrotoxizität, weder bei Nierengesunden noch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (25, 51, 70).

Direkt nach der Injektion von Kontrastmittel kommt es zur sogenannten Verteilungsphase. Das Kontrastmittel diffundiert dabei vom Plasma in den Extrazellularraum bis sich nach ca. zwei Stunden ein Gleichgewicht zwischen der Kontrastmittelkonzentration im Plasma und dem Extrazellularraum eingestellt hat. Anhand von zwei bis drei Blutentnahmen nach Einstellung der Verteilungsphase kann dann durch die jeweiligen Kontrastmittel-Plasmaspiegel die Kontrastmittelclearance und somit die GFR berechnet werden. (10, 13, 25, 26, 27, 28, 37, 57, 58, 62, 70, 75)

Abb. 2 Aufnahme und Verteilung von Kontrastmittel



- ☆ - Blutentnahmen
- $C(t)$ - Iod-Konzentration im Plasma, entnommen zum Zeitpunkt (t) nach Injektion

I.8. Zielsetzung der Studie

Mit der vorliegenden Arbeit sollte bei Patienten, die während einer Routineuntersuchung (PTCA, CORO) Kontrastmittel erhielten, die Auswirkungen einer intravenösen Bolusgabe von 150 ml 0,9%iger Kochsalzlösung sowie von 150 ml Glukose 5% während Kontrastmittelgabe im Vergleich zu einer rein oralen Hydratation als Prävention der kontrastmittelinduzierten Nephropathie untersucht werden. Neben der absoluten und relativen Veränderung der GFR wurde die Inzidenz des Auftretens eines akuten Nierenversagens, definiert als Abnahme der GFR um mehr als 50%, betrachtet.

Zur Bestimmung der hämodynamischen Auswirkung der Kontrastmittelgabe wurden die GFR mittels der Kontrastmittel-Clearance und das Serum-Kreatinin, Renin, Angiotensin II, Vasopressin und Endothelin im Plasma sowie Natrium und NAG im 24-Stunden-Urin gemessen.

II. Studienentwurf und Methoden

II.1. Teilnahme Kriterien

II.1.1. Einschlusskriterien

Bedingung für die Teilnahme an der Studie war eine elektive radiologische Untersuchung mit einer Kontrastmittelbelastung von mehr als 80 ml eines niedrig-osmolaren Kontrastmittels.

Die Patienten mußten mindestens 18 Jahre alt sein und eine normale oder leicht bis mittelgradig eingeschränkte Nierenfunktion vorweisen (Serum-Kreatinin <4,0 mg/dl)

Nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten und nach Feststellung der Eignung gemäß der Teilnahme Kriterien anhand der Krankenakte, dem körperlichen und laborchemischen Untersuchungsbefund, sowie dem subjektiven Befinden wurde den Patienten, die in den darauffolgenden Tagen eine Coronarangiographie (CORO) oder eine Percutane Transluminale Angioplastie (PTCA) erhielten, die Studie vorgestellt. Jeder Proband erhielt eine ausführliche Aufklärung über Art und Inhalt der Studie sowie über die kalkulierbaren Risiken. Anschließend wurde er um ein schriftliches Einverständnis für die Studienteilnahme gebeten. Von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität war zuvor die Erlaubnis zur Durchführung der Studie erteilt worden.

II.1.2. Ausschlußkriterien

Ausschlußkriterien waren eine bekannte Allergie gegen Röntgenkontrastmittel, ein Serum-Kreatininwert über 4,0 mg/dl, bzw. eine präterminale Niereninsuffizienz, ein nephrotisches Syndrom, Herzinsuffizienz (NYHA III-IV), eine relevante Leberinsuffizienz, ein hämodynamisch relevanter Herzklappenfehler sowie eine mögliche Schwangerschaft, bzw. fehlende sichere Kontrazeption und die Stillzeit. Nahm der Patient an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage teil, konnte die Teilnahme ebenfalls nicht erfolgen.

II.2. Patientencharakteristika zu Studienbeginn

Zu Beginn der Studie im Rahmen dieser Arbeit wurden 80 Patienten aufgeklärt und stimmten einer Teilnahme zu. Alle 80 wurden in eine der zwei Gruppen randomisiert und erhielten Röntgenkontrastmittel im Rahmen ihrer elektiven Untersuchung, wodurch ihr erster Kontrast-mittel-Clearancewerte bestimmt werden konnte. Das Patientenprofil nach Randomisierung:

Tab. 1 - Patientenprofil

Geschlecht	66 (82,5%) männlich
Durchschnittsalter	60,9 ± 10,06
Mittlerer Kreatininwert	0,87 ± 0,18

Abb. 3 – Patientencharakteristika im Studienverlauf

	<u>Gruppe 1</u>	<u>gesamt</u>	<u>Gruppe 2</u>
Patienten nach Randomisierung	40	80	40
	↓	↓	↓
Ausgeschieden aus medizinischen Gründen	0 →	1 ←	1
	↓	↓	↓
Ausgeschieden wegen vorzeitiger Entlassung	12 →	30 ←	18
	↓	↓	↓
Ausgeschieden auf eigenen Wunsch	1 →	3 ←	2
	↓	↓	↓
Insgesamt Ausgeschieden	13 →	34 ←	21
<hr/>			
verbleibende Patienten	27	46	19

Von diesen 80 Patienten wurden 31 vorzeitig – d.h. bereits am Folgetag - entlassen, da sich bei ihnen keine Indikation für einen längeren stationären Aufenthalt mehr ergab. 3 Patienten setzten aus eigenem Wunsch die Studie nicht fort und 1 Patient mußte aus medizinischen Gründen abbrechen (s. Abb. 3). Die Daten dieser Patienten wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Die verbleibenden 46 Patienten, von denen zwei vollständige Clearance-Bestimmungen vorlagen, zeigten folgende Charakteristika (Tab. 2):

Tab. 2 Patientencharakteristika

	<u>Gruppe 1</u>	<u>Gruppe 2</u>	<u>p</u>
n	27	19	
Männl./Weibl.	23 / 4	15 / 4	ns
Mittl. Alter	58,9	63,8	ns
Mittl. Serum-Kreatininwert	0,92	0,84	ns
Bek. Diabetes mellitus	44,4%	21,0%	ns
ACE-Hemmer	62,9%	52,6%	ns
Diuretika	33,3%	26,3%	ns
Kalzium-Antagonisten	11,1%	21,0%	ns

ns = nicht signifikant

Kein Patient hatte einen Serum-Kreatininwert $>1,3\text{mg/dl}$. Es lag damit nach den gängigen Definitionen vergleichbarer Studien bei keinem unserer Patienten eine bestehende Niereninsuffizienz vor. Somit konzentriert sich diese Studie auf die Auswirkung einer präventiven Hydratation vor Kontrastmittelgabe bei Nierengesunden.

Bei allen Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus handelte es sich um Typ 2-Diabetiker mit den unterschiedlichsten Behandlungsschemata. Die Einkategorisierung als „bekannter Diabetiker“ geschah aufgrund von Arztbriefen und Überweisungsscheinen.

ACE-Hemmer, Diuretika und Kalzium-Antagonisten wurden nur aufgeführt, wenn sie bereits vor der stationären Aufnahme angeordnet, regelmäßig eingenommen und während der Studie unverändert weiter gegeben wurden.

Lediglich bei zwei Patienten aus Gruppe 1 war eine Herzinsuffizienz (NYHA II) bekannt.

Bei allen, im Rahmen der elektiven Untersuchung verwendeten, Röntgenkontrastmittel handelte es sich um niedrig-osmolare, nicht-ionische Kontrastmittel. 23 Patienten erhielten Ultravist® (Iopromid), 11 Patienten Hexabrix® (Ioxaglinsäure) und 12 Patienten Optiray® (Ioversol).

II.3. Studienentwurf und -aufbau

Die Studie fand begleitend zu elektiven PTCA- und CORO-Eingriffen statt. Es wurden Patienten angesprochen, die stationär auf den Stationen A5 (kardiologische Tagesklinik und Nephrologie), A4 / D1 (Kardiologie) und E11 (Intensivstation) der Medizinischen Klinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen aufgenommen waren.

Nach Absprache mit den behandelnden Ärzten wurden die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten über die Studie aufgeklärt und bezüglich ihrer Bereitschaft zur Teilnahme befragt. Nachdem sie ihre schriftliche Einverständniserklärung gegeben hatten wurden sie in eine von zwei Gruppen randomisiert. Zu diesem Zweck wurden Umschläge geöffnet, die zuvor vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung (IMI) der Eberhard-Karls-Universität Tübingen vorbereitet wurden.

Für den Tag der Kontrastmittelgabe sollten dann folgende Vorgaben eingehalten werden (s. auch Abb. 4):

Gruppe 1: Die Patienten wurden nach den Richtlinien der jeweils zuständigen Pflegestation ohne zusätzliche Maßnahmen behandelt. Sie wurden aufgefordert eine Flüssigkeitszufuhr von 3000 ml in der Zeit von 20 Uhr des Vorabends bis 20 Uhr des Untersuchungstages zu erreichen, die durch Mineralwasser und Tee gedeckt werden konnte. Am Untersuchungstag mußten sie jedoch 2 Stunden vor und 2 Stunden nach der Untersuchung nüchtern bleiben.

Gruppe 2: Den Patienten der zweiten Gruppe wurde direkt während der Kontrastmittelgabe 150 ml NaCl 0,9% und 150 ml Glukose 5% infundiert. Die orale Flüssigkeitszufuhr sollte 2700 ml in 24h betragen, wobei die Patienten ab dem Vorabend des Untersuchungstages bis zwei Stunden nach der Untersuchung nüchtern bleiben und nichts trinken sollten.

Alle Patienten wurden gebeten, ab 20⁰⁰ Uhr am Vorabend der Untersuchung über 24 Stunden ihren Urin zu sammeln und gleichzeitig jede orale Flüssigkeitszufuhr auf einem Bilanzzettel zu notieren.

Am Untersuchungstag wurde den Patienten dreimal Blut abgenommen. 150 Minuten nach Kontrastmittelgabe für die Bestimmung der Kontrastmittel-Clearance sowie der Hormone

Renin, Angiotensin II, Vasopressin und Endothelin, nach 195 und 240 Minuten jeweils für die Kontrastmittel-Clearance.

Am Tag nach der Kontrastmittelgabe begannen die Patienten wieder um 20⁰⁰ Uhr mit dem Sammeln ihres 24-Stunden-Urins und der Notierung ihrer oralen Flüssigkeitszufuhr.

Am Tag 2 nach der Untersuchung erhielten die Patienten jeweils 10-15 ml Iohexol (Omnipaque). 150, 195 und 240 Minuten später wurde dann wiederum Blut zur Bestimmung der Kontrastmittel-Clearance abgenommen. Bei der ersten Abnahme zusätzlich noch Röhrchen für die Bestimmung von Renin, Angiotensin II, Vasopressin und Endothelin (s. auch Abb. 5)

Abb. 4 Hydratationsschema

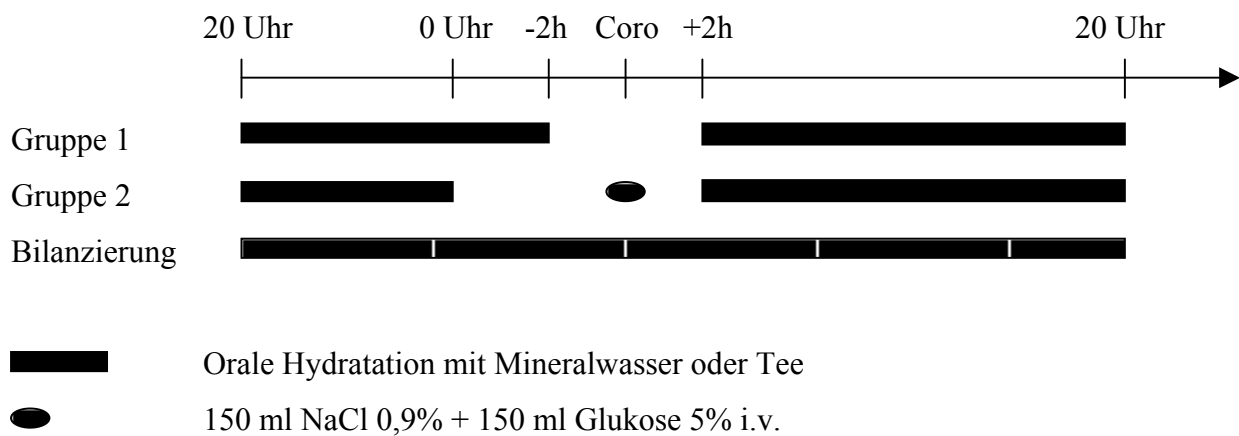


Abb. 5 Schema des Studienablaufs

	Tag 0	Tag 1	Untersuchungstag – Tag 2					Tag 3	Untersuchungstag – Tag 4				
Zeit		20 ⁰⁰	Coro	+150 min.	+195 min.	+240 min.	20 ⁰⁰	20 ⁰⁰	KM- Gabe	+150 min.	+195 min.	+240 min.	20 ⁰⁰
Aufklärung	X												
Elektive KM-Gabe			X										
10-15 ml KM-Gabe								X					
BE Iohexol				X	X	X			X	X	X		
BE Hormone				X					X				
24h-SU mit Balanzierung		X	→					X	→				

Beide Gruppen nahmen im Schnitt ungefähr gleich viel Flüssigkeit zu sich. Während die Patienten in der ersten Gruppe 2852 ml (\pm 859,3 ml) tranken, waren es in Gruppe 2 im Schnitt 2482 ml (\pm 620 ml), allerdings bekamen diese zusätzlich noch 150 ml NaCl 0,9% und

150 ml Glukose 5% i.v., so dass sie auf insgesamt 2782 ml (\pm 620 ml) Flüssigkeitszufuhr kamen. Die Bilanz war in beiden Gruppen positiv (327 ml in Gruppe 1 und 359 ml in Gruppe 2). Siehe auch Tab. 3.

Tab. 3 Flüssigkeitszufuhr und Bilanz

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2
Einfuhr	2826 ml \pm 770,4	2852 ml \pm 859,3	2782 ml \pm 620
Bilanz	+ 339 ml \pm 637,4	+ 327 ml \pm 739	+ 359 ml \pm 441

Im Schnitt wurden jedem Patienten während der elektiven Untersuchung 205 \pm 92 ml Kontrastmittel injiziert. Zwischen Gruppe 1 (212 \pm 101 ml) und Gruppe 2 (196 \pm 77 ml) bestanden keine größeren Unterschiede. Siehe auch Tab. 4.

Tab. 4 Kontrastmittelmenge

	Gesamt	Gruppe 1	Gruppe 2
Kontrastmittelmenge	205 ml \pm 92	212 ml \pm 101	196 ml \pm 77

II.4. Methoden

II.4.1. Probengewinnung

II.4.1.1. Kontrastmittelclearance

Bei den elektiven Untersuchungen wurde bei 23 Patienten Iopromid, bei 12 Patienten Ioversol und bei 11 Patienten Ioxaglinsäure verwendet, siehe Tab. 5.

Tab. 5 Verwendete Kontrastmittel

Ultravist[®] (Iopromid)	23 (50%)
Optiray[®] (Ioversol)	12 (26%)
Hexabrix[®] (Ioxaglinsäure)	11 (24%)

Für die zweite Clearance-Bestimmung wurde ausschließlich 10 – 15 ml Omnipaque 350 (Iohexol) injiziert.

150, 195 und 240 Minuten nach Kontrastmittelgabe wurden jeweils 10ml venöses Blut in Na-Heparin-Röhrchen abgenommen. Diese wurden anschließend sofort bei 4000 U/min. zentrifugiert, 3ml Serum abpipettiert und im Renalyzer PRX90 analysiert.

II.4.1.2. Hormone

Jeweils 150 Minuten nach Kontrastmittelgabe am Tag 1 und 3 wurde den Patienten zusätzlich Blut zur Bestimmung von Hormonen abgenommen. Dies waren im Folgenden:

- Renin in Kalium-EDTA
- Endothelin in Kalium-EDTA mit 0,1 ml Trasylol und 50 µl Phenantrolinlösung
- Angiotensin II in Kalium-EDTA mit 0,1 ml Trasylol und 50 µl Phenantrolinlösung
- Vasopressin in Ammonium-Heparin

Diese Proben wurden jeweils 15 Minuten bei 2000g und 4°C zentrifugiert, 2 ml Serum abpipettiert und bei –10°C, bis zur Weiterverarbeitung durch das nephrologisch-pharmakologische Labor des Universitätsklinikums Tübingen (Leiter: Prof. Dr. T. Risler), eingefroren.

II.4.1.3. Sammelurin

Den Patienten wurde vor Beginn der 24-Stunden-Sammelperiode ein verschließbares 2-Liter-Plastikgefäß sowie ein Bilanzbogen zur Notierung der oral aufgenommenen Flüssigkeitsmenge ausgehändigt. Der Urin wurde in dem entsprechenden Zeitraum entweder von den Patienten selbst oder – bei Immobilisation nach CORO/PTCA – von den Pflegekräften in das Gefäß abgefüllt. Am Ende der 24 Stunden wurde der Urin durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen bestimmt.

II.4.2. Kontrastmittel-Clearance

Die Kontrastmittel-Clearance wurde mit dem Renalyzer PRX90 der Firma Provalid AB, Lund / Schweden nach der Röntgen-Fluoreszenz-Technik bestimmt. Bei diesem Verfahren wird Blutplasma von Patienten, die zuvor jodhaltiges Röntgenkontrastmittel erhielten mit 60 keV Photonen aus zwei Am-241-Quellen bestrahlt. Dabei wird ein Elektron aus der K-Schale des Jod-Atoms herausgeschleudert und das Atom selber angeregt, wobei bei der Rückkehr zum ursprünglichen Energieniveau Röntgenstrahlung in einem Jod-spezifischen Energieniveau emittiert wird. Diese Röntgenstrahlung wird mittels eines NaI-Detectors gemessen und ist direkt proportional zur Jod-Konzentration im Plasma. (62)

II.4.2.1. Clearance-Berechnung

Die von uns nach der Verteilungsphase (nach 150, 195 und 240 Minuten) abgenommenen Blutproben wurden mit der o.g. Methode auf ihre Jod-Konzentration gemessen und die Clearance anhand folgender Formel unter Einbeziehung von Korrekturvariablen und der Körperoberfläche vom Renalyzer direkt berechnet (62) – siehe auch Abb. 2:

$$Cl = Q_{tot} * b / I_0$$

Cl	=	Clearance (ml/min)
Q_{tot}	=	totale injizierte Jodmenge (mg)
b	=	Eliminationsraten-Konstante (min^{-1})
I_0	=	Intercept (mg/ml)

II.4.3. Bestimmung der Plasmapareninaktivität

Bestimmt wurde die Plasmapareninaktivität mit dem Renin MAIA-Testkit der Firma BioChem Immunosystems, Freiburg.

Bei diesem Verfahren wird die Aktivität des Renins im Plasma nicht direkt, sondern über Angiotensin I radioimmunologisch bestimmt. Während einer Inkubation des Plasmas wird Angiotensin I unter standardisierten Bedingungen aus Renin gebildet. Mittels eines Enzyminhibitors wird der enzymatische Abbau des entstandenen Angiotensin I verhindert. Anschließend wird der Radioimmunoassay durchgeführt, in dem unmarkiertes Angiotensin I und radioaktiv-markiertes Angiotensin I mit einem spezifischen Antiserum inkubiert werden. Markiertes und unmarkiertes Angiotensin I konkurrieren nach dem Massenwirkungsgesetz um die begrenzte Anzahl an Antikörpern und bilden einen Antigen-Antikörper-Komplex. Mittels eines zweiten, magnetisierbaren Antikörpers werden nach der Inkubation gebundenes und freies Angiotensin I getrennt und das gebundene, radioaktiv-markierte Angiotensin I im Gammazähler gemessen.

II.4.4. Bestimmung von Angiotensin II und Endothelin im Plasma

Angiotensin II und Endothelin wurden direkt mittels eines Radioimmunoassay-Kits der Firma Peninsula Laboratories, Inc., Belmont/USA bestimmt.

II.4.5. Bestimmung von Vasopressin im Plasma

Vasopressin wurde mit dem Radioimmunoassay Kit (Vasopressin 100T Kit) der Firma Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano / USA, bestimmt.

Hierbei wird Vasopressin zunächst mittels Ethanol aus seinen Proteinbindungen gelöst. Während zweier Inkubationsperioden konkurriert radioaktiv markiertes Vasopressin mit unmarkiertem Vasopressin aus dem Patientenserum um eine limitierte Anzahl spezifischer Antikörperbindungsstellen. Am Ende der Inkubationsperioden wird freies Vasopressin von antikörper-gebundenem Vasopressin getrennt und das antikörper-gebundene, radioaktiv markierte Vasopressin wird mittels eines Gammazählers gemessen. Da die Vasopressinkonzentration im Blutplasma umso höher, je geringer die Konzentration an antikörper-gebundenem, radioaktiv markiertem Vasopressin ist, kann anhand einer Standardkurve unter Einbeziehung einer Testsubstanz und Kontrollkonzentration die genaue Vasopressinkonzentration im Patientenplasma errechnet werden.

II.4.6. Bestimmung von NAG im Urin

NAG im Urin wurde durch das nephrologisch-pharmakologische Labor des Universitätsklinikums Tübingen (Leiter Prof. Dr. T. Risler) mittels eines Farb-Tests der Firma Boehringer Mannheim Biochemica gemessen. Bei diesem Verfahren wird 3-Kreolsulfonphtaleinyl-N-acetyl- β -D-glucosaminid durch N-Acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) unter Freisetzung von 3-Kreolsulfonphtalein (3-Kreosolpurpur) hydrolysiert, welches dann bei 580 nm photometrisch bestimmt werden kann.

II.4.7. Weitere Laborparameter

Im Rahmen der Studie und des klinischen Routineverfahrens wurden folgende Laborparameter vom Zentrallabor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen bestimmt:

<u>Hämatologie:</u>	Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten
<u>Biochemie:</u>	Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphat, Chlorid, GOT, GPT, Alkalische Phosphatase, gamma-GT, Eiweiß, Bilirubin, Cholesterin, Triglyzeride, Glukose, Bikarbonat
<u>Urin-Status:</u>	pH-Wert, Proteine, Glukose
<u>24h-Sammelurin:</u>	Eiweiß, Natrium, Kalium, Chlorid, Kreatinin

Alle diese Parameter wurden mit Routinemethoden, zum größten Teil im Hitachi Multi-analyser 747 bestimmt. Für die Eiweißbestimmung im Serum und Urin wurde die Biuret-Methode, für die Elektrolyte ionenselektive Elektroden angewandt. Alle anderen Substanzen wurden photometrisch mit Boehringer-Reagenzien bestimmt.

II.4.8. Statistische Methoden

Sämtliche zusammengefaßte Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Zur Auswertung der Unterschiede der GFR zwischen den beiden Gruppen wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test für paarige Stichproben durchgeführt, nachdem zuvor die Gauss'sche Verteilungskurve mittels des Kolmogorov-Smirnov-Test errechnet wurde.

Da die Studie aus drei Patientengruppen bestand wurde – in Rücksprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Informationsverarbeitung der Universität Tübingen - die Irrtumswahrscheinlichkeit erster Art auf $p = 0,025$ festgelegt, auch wenn in dieser Arbeit nur

zwei Gruppen miteinander verglichen werden. Hieraus ergibt sich, daß eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,025$ (d.h. ein Signifikanzniveau von 2,5%) als signifikant zu betrachten war.

Um die Wirkung der Kontrastmittelmenge und des Alters mit den Veränderungen der GFR vergleichen zu können wurde für diese Größen der Korrelationskoeffizient r nach Pearson errechnet.

Alle Analysen wurden mit einem Statistikprogramm durchgeführt (JMP, Version 3.1.5; SAS Institute Inc., Cary, NC / USA)

III. Ergebnisse

III.1. Glomeruläre Filtrationsrate

Im Mittel sank die GFR 48h nach Kontrastmittelgabe im Vergleich zur ersten GFR-Bestimmung am Untersuchungstag von $106,8 \pm 28,04$ ml/min/1,73m² auf $84,45 \pm 26,18$ ml/min/1,73m². Dies entspricht einer mittleren Abnahme von $22,35 \pm 20,84$ ml/min/1,73m², bzw. einer relativen Abnahme von $19,82\% \pm 20,37\%$ (siehe Tab. 6).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus war die GFR-Abnahme nur unwesentlich höher ($23,67 \pm 25,51$ ml/min/1,73m²) als bei Patienten ohne Diabetes ($21,88 \pm 19,35$ ml/min/1,73m²).

Tab 6 Veränderung der GFR nach KM-Gabe bei Patienten mit und ohne DM

	Gesamt	Pat. mit DM	Pat. ohne DM
GFR₁	106,8 ± 28,04	99,25 ± 24,33	109,47 ± 29,1
GFR₂	84,45 ± 26,18	75,58 ± 26,76	87,59 ± 25,64
ΔGFR	22,35 ± 20,84	23,67 ± 25,51	21,88 ± 19,35
n	46	12	34

Im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 1 zeigten die Patienten der Gruppe 2 eine signifikant höhere Abnahme der GFR ($p=0,0117$). Während in Gruppe 1 die GFR um $16,44 \pm 19,85$ ml/min/1,73m² abnahm, sank sie bei Gruppe 2 um $30,74 \pm 19,75$ ml/min/1,73m² (siehe Tab. 7a).

Auffällig war, daß alle Patienten der Gruppe 2 mit Diabetes mellitus ($n = 4$) einen relativen Abfall der GFR von mehr als 39% hatten. Im Schnitt sank die GFR 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe bei dieser Gruppe um $50,75 \pm 3,5$ ml/min/1,73m². Verglichen zu den Patienten in Gruppe 1 mit Diabetes mellitus eine signifikant ($p=0,0085$) deutlichere Abnahme der GFR (siehe Tab. 7b).

Tab. 7a glomeruläre Filtrationsrate (Kontrastmittel-Clearance) [ml/min/1,73m²]

	Gruppe 1	Gruppe 2	
GFR₁	100,07 ± 28,8	116,37 ± 24,56	
GFR₂	83,62 ± 25,8	85,63 ± 27,37	
ΔGFR	16,44 ± 19,85	30,74 ± 19,75	$p = 0,0117$
N	19	15	

Tab. 7b Kontrastmittel-Clearance bei Patienten mit Diabetes mellitus [ml/min/1,73m²]

	DM Gruppe 1	DM Gruppe 2	
GFR1	91,75 ± 23,71	114,25 ± 24,56	
GFR2	81,62 ± 29,43	63,5 ± 27,37	
ΔGFR	10,12 ± 19,7	50,75 ± 3,5	p = 0,0085
N	8	4	

Abb. 6 GFR-Veränderung nach KM-Gabe bei Patienten der Gruppe 1

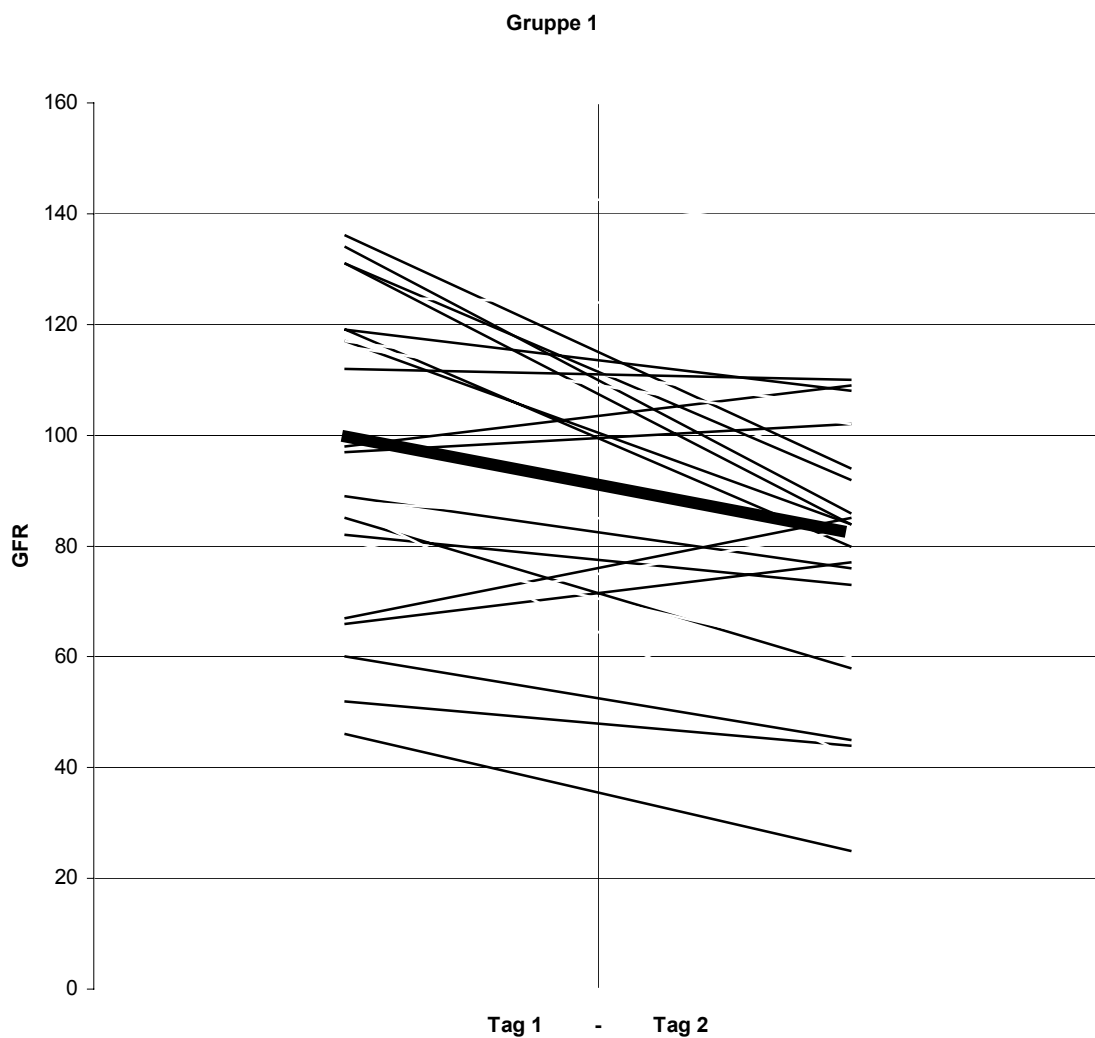
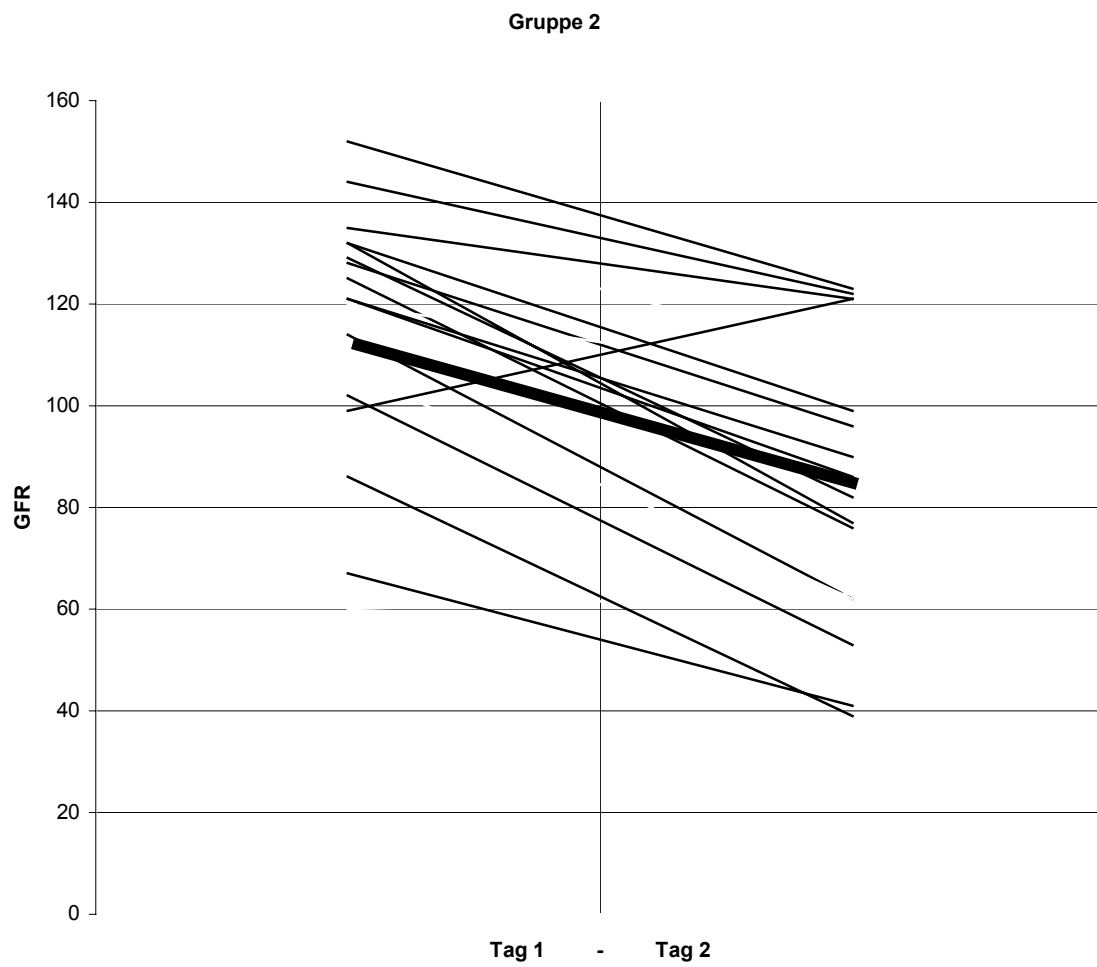


Abb. 7 GFR-Veränderung nach KM-Gabe bei Patienten der Gruppe 2



Bei insgesamt 39 Patienten (84,8%) nahm die GFR 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe im Vergleich zur Messung am Tag der Untersuchung ab, bei 7 Patienten blieb sie gleich oder nahm zu. Während es bei der generellen Abnahme keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab (81,5% bei Gruppe 1 zu 89,5% bei Gruppe 2) zeigte sich bei Gruppe 2 eine deutlich höhere relative Abnahme. 70,6% hatten bei Gruppe 2 eine GFR-Abnahme über 25% zu 44,4% bei Gruppe 1.

Zwei Patienten (4,3%), jeweils ein Patient aus Gruppe 1 (Nr. 76) und ein Patient aus Gruppe 2 (Nr. 108) zeigten eine relative Abnahme der GFR von mehr als 50% und hatten damit nach Definition ein akutes Nierenversagen. Jedoch benötigte keiner dieser Patienten eine akute Hämodialysebehandlung. (s. Tab. 8)

Tab. 8 relative GFR-Abnahme

	Gesamt	Gruppe1	Gruppe 2
Pat. mit GFR-Abnahme	39 (84,8%)	22 (81,5%)	17 (89,5%)
GFR-Abnahme \geq 25%	24 (52,2%)	12 (44,4%)	12 (70,6%)
GFR-Abnahme \geq 50%	2 (4,3%)	1 (3,7%)	1 (5,2%)

Tab. 9 Patienten der Gruppe 1

Nr.	Sex	Alter	Krea	KM ml	GFR 1	GFR 2	Δ GFR	ΔGFR, rel.	Einfuhr	Bilanz
4	M	58	0,8	160	136	94	- 42	- 30,9 %	2500	+ 300
11	M	55	0,8	520	89	76	- 13	- 14,6 %	1900	+ 350
18	W	79	0,8	128	88	82	- 6	- 6,8 %	2150	- 50
20	M	35	1,1	170	131	93	- 38	- 29,0 %	k. Werte	k. W.
24	M	56	0,8	350	98	109	+ 11	+ 11,2 %	2300	+ 250
28	M	58	0,8	200	119	108	- 11	- 9,2 %	1600	- 780
32	M	71	1,0	90	119	80	- 39	- 32,8 %	2500	- 1200
36	M	75	1,3	160	52	44	- 8	- 15,4 %	2500	+ 300
39	M	59	0,8	250	131	92	- 39	- 29,8 %	3300	+ 1500
40	M	70	0,9	120	85	58	- 27	- 31,8 %	3300	+ 250
45	M	65	0,9	169	66	77	+ 11	+ 16,7 %	3500	+ 1375
50	M	67	0,8	168	82	73	- 9	- 11,0 %	3000	+ 800
56	M	48	0,8	230	117	84	- 33	- 28,2 %	2000	+ 200
61	M	59	0,8	260	125	123	- 2	- 1,6 %	3150	- 20
63	M	59	0,9	250	117	105	- 12	- 10,3 %	3000	+ 1100
76	M	72	1,0	400	87	42	- 45	- 51,7 %	3100	+ 200
81	M	49	1,0	84	149	136	- 13	- 8,7 %	3200	+ 200
82	W	65	0,9	250	46	25	- 21	- 45,7 %	k. Werte	k. W.
83	M	52	0,8	230	134	86	- 48	- 35,8 %	2600	+ 1250
86	M	56	1,0	171	97	102	+ 5	+ 5,2 %	2800	+ 500
87	W	59	0,5	200	131	84	- 47	- 35,9 %	2500	+ 50
96	M	60	1,2	218	60	45	- 15	- 25,0 %	3600	+ 1900
103	M	74	1,3	140	67	83	+ 16	+ 23,9 %	4500	- 200
114	M	58	1,1	378	67	85	+ 18	+ 26,9 %	5450	+ 350
117	M	60	0,8	204	116	102	- 14	- 12,1 %	3100	- 100
118	W	48	0,7	128	112	110	- 2	- 1,8 %	1750	- 1050
120	M	45	1,3	100	81	60	- 21	- 25,9 %	2000	+ 700
m	23 män	59,7 ± 10,1	0,92 ± 0,19	212,1 ± 101,7	100,1 ± 28,8	83,6 ± 25,8	- 16,4 ± 19,9	- 15,2 % ± 20,3	2852 ± 859	327 ± 739

Tab. 10 Patienten der Gruppe 2

Nr.	Sex	Alter	Krea	KM ml	GFR 1	GFR 2	Δ GFR	Δ GFR, rel.	Einfuhr	Bilanz
2	M	77	1,0	350	125	76	- 49	- 39,2 %	3400	+ 200
5	M	55	0,6	200	128	96	- 32	- 25,0 %	3100	- 200
22	M	57	0,8	180	137	109	- 28	- 20,4 %	k. Wert	k.W.
23	W	75	0,6	155	120	105	- 15	- 12,5 %	2250	+ 500
27	M	75	0,9	120	114	62	- 52	- 45,6 %	1500	+ 250
38	M	60	0,8	250	121	90	- 31	- 25,6 %	2800	+ 300
46	M	61	0,9	120	107	62	- 45	- 42,1 %	2750	+ 550
51	M	60	0,9	130	132	99	- 33	- 25,0 %	k. Wert	k.W.
60	W	75	0,9	178	60	63	+ 3	+ 5,0 %	2500	+ 1550
67	M	50	0,9	170	135	121	- 14	- 10,4 %	3900	+ 900
68	M	75	1,0	300	99	121	+ 22	+ 22,2 %	3500	+ 100
69	M	56	0,8	130	129	82	- 47	- 36,4 %	1900	+ 300
72	W	70	0,6	150	102	53	- 49	- 48,0 %	3000	- 200
73	M	67	1,0	360	144	122	- 22	- 15,3 %	k. Wert	k.W.
93	M	75	1,1	100	67	41	- 26	- 38,8 %	k. Wert	k.W.
101	W	70	0,7	200	121	86	- 35	- 28,9 %	2350	+ 650
105	M	55	0,9	180	132	77	- 55	- 41,7 %	3100	+ 100
108	M	64	0,9	290	86	39	- 47	- 54,7 %	2800	+ 300
113	M	56	0,7	160	152	123	- 29	- 19,1 %	2890	+ 90
m	15	65,0	0,84	195,9	116,4	85,6	- 30,7	- 26,4 %	2783	359
	män	± 8,8	± 0,15	± 77,9	± 24,6	± 27,4	± 19,8	± 19,1	± 620	± 442

Nr. = Patientennummer
 sex = Geschlecht: m = männlich w = weiblich
 Alter = [Jahre]
 Krea = Serum-Kreatinin vor Beginn der Studie
 KM ml = Menge des injizierten Kontrastmittels [ml]
 GFR1 = Kontrastmittelclearance / GFR am Untersuchungstag [ml/min/1,73m²]
 GFR2 = Kontrastmittelclearance / GFR 48h nach GFR1 [ml/min/1,73m²]
 Δ GFR = GFR1 – GFR2 [ml/min/1,73m²]
 Δ GFR, rel. = relative Veränderung von GFR1 zu GFR2 in %
 Einfuhr = orale, bzw. orale und i.v.-Flüssigkeitszufuhr Tag 1 [ml]
 Bilanz = Bilanz zwischen Ein- und Ausfuhr Tag 1 [ml]
 m = Mittelwert
 män. = männlich

13 Patienten waren während der Untersuchung unter diuretischer Therapie. 5 von ihnen erhielten Schleifendiuretika (Torasemid und Piretanid), die anderen 8 Thiazide (Hydrochlorothiazid), bzw. Thiazid-Analoga (Xipamid). Ein Patient erhielt neben Hydrochlorothiazid noch das Cycloamidin-Derivat Amilorid. Bei den Patienten mit Diuretika nahm die GFR um $19,1 \pm 24,1$ ml/min/1,73m² ab, bei den Patienten ohne diuretisch-medikamentöse Therapie war die GFR-Abnahme $23,6 \pm 19,7$ ml/min/m². Innerhalb der beiden Gruppen kam es zu keinen signifikanten Unterschieden ($p = 0,6325$ in Gruppe 1 und $p = 1,00$ in Gruppe 2). Siehe auch Tab. 11

Tab. 11 GFR-Veränderung bei vorbestehender Diuretika-Therapie

Gruppe	GFR-Veränderung (ml/min/1,73m ²)	
Alle Patienten mit Diuretika-Therapie	-19,1 ± 24,1	p = 0,415
Alle Patienten ohne Diuretika-Therapie	-23,6 ± 19,7	
Gruppe 1 mit Diuretika-Therapie	-16,2 ± 20,3	p = 0,6325
Gruppe 1 ohne Diuretika-Therapie	-16,5 ± 20,1	
Gruppe 2 mit Diuretika-Therapie	-29,2 ± 34,9	p = 1,00
Gruppe 2 ohne Diuretika-Therapie	-32,1 ± 15,7	

Tab. 12 Patienten mit vorbestehender Diuretika-Therapie

Pat.	Diuretikum	Gruppe	GFR1	GFR2	ΔGFR
18	Torasemid	1	88	82	- 6
27	Piretanid	2	114	62	- 52
36	Xipamid	1	52	44	- 8
39	Hydrochlorothiazid	1	131	92	- 39
56	Torasemid	1	117	84	- 33
68	Hydrochlorothiazid	2	99	121	+ 22
76	Hydrochlorothiazid	1	87	42	- 45
86	Torasemid	1	97	102	+ 5
93	Torasemid	2	67	41	- 26
96	Xipamid	1	60	45	- 15
103	Xipamid	1	67	83	+ 16
108	Hydrochlorothiazid	2	86	39	- 47
120	Hydrochlorothiazid + Amilorid	1	81	60	- 21

Calcium-Antagonisten wurden von 7 (15,21%) Patienten regelmäßig eingenommen. Zwei Patienten (Nr. 2 und 101) nahmen Diltiazem, zwei (Nr. 27 und 36) Verapamil und 3 Patienten (Nr. 61, 93 und 120) Nifedipin. Drei dieser Patienten waren in Gruppe 1 randomisiert, vier in Gruppe 2. Die mittlere GFR-Abnahme bei diesen Patienten unter Therapie eines Calcium-Antagonisten betrug $27,5 \pm 19,1$ ml/min/1,73m², war damit höher im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv. Zwischen den beiden Gruppen waren dabei die Unterschiede auffällig. So sank die GFR bei den Patienten in Gruppe 1 im Mittel um lediglich 10,3 ml/min/1,73m², in der Gruppe 2 hingegen um 40,5 ml/min/m². Diese Werte sind mit $p = 0,052$ jedoch nicht Signifikant (s. Tab. 13).

Tab. 13 GFR-Veränderungen unter vorbestehender Therapie mit Ca-Antagonisten

Gruppe	GFR-Veränderung (ml/min/1,73m ²)		
Alle Patienten mit Ca-Antagonisten	-27,5 ± 19,1	p = 0,531	p = 0,052
Alle Patienten ohne Ca-Antagonisten	-21,4 ± 18,3		
Gruppe 1 ohne Ca-Antagonisten	-17,2 ± 20,8	p = 0,512	
Gruppe 1 mit Ca-Antagonisten	-10,3 ± 9,7		
Gruppe 2 mit Ca-Antagonisten	-40,5 ± 12,2	p = 0,23	
Gruppe 2 ohne Ca-Antagonisten	-28,1 ± 20,9		

Tab. 14 Patienten mit vorbestehender Therapie mit Ca-Antagonisten

Patient	Gruppe	Ca.-Antagonist	GFR1	GFR2	ΔGFR
2	2	Diltiazem	125	76	- 49
27	2	Verapamil	114	62	- 52
36	1	Verapamil	52	44	- 8
61	1	Nifedipin	125	123	- 2
93	2	Nifedipin	67	41	- 26
101	2	Diltiazem	121	86	- 35
120	1	Nifedipin	81	60	- 21

27 Patienten wurden vor und während der Studie mit ACE-Hemmern oder ATI-Rezeptorenblockern (Sartanen) behandelt. Bei diesen Patienten war die GFR-Abnahme im Mittel geringer ($19,1 \pm 22,4$ ml/min/1,73m²) als bei den Patienten ohne Vorbehandlung mit ACE-Hemmern ($27,0 \pm 17,9$ ml/min/1,73m²), ohne dass die Unterschiede jedoch signifikant wären ($p = 0,27$). In Gruppe 1 sank die GFR bei den Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie im Mittel sogar lediglich um $13,8 \pm 19,4$ ml/min/1,73m², im Gegensatz zu den Patienten der Gruppe 2, bei denen die mittlere GFR-Abnahme $28,0 \pm 25,3$ ml/min/1,73m² betrug. Auch dieser Unterschied weist keine Signifikanz auf (s. Tab. 15).

Tab. 15 GFR-Veränderung unter ACE-Hemmer/Sartan-Therapie

Gruppe	GFR-Veränderung (ml/min/1,73m ²)		
Alle Patienten mit ACE-Hemmer	$-19,1 \pm 22,4$	$p = 0,27$	
Alle Patienten ohne ACE-Hemmer	$-27,0 \pm 17,9$		
Gruppe 1 ohne ACE-Hemmer	$-20,9 \pm 20,8$	$p = 0,498$	
Gruppe 1 mit ACE-Hemmer	$-13,8 \pm 19,4$		
Gruppe 2 mit ACE-Hemmer	$-28,0 \pm 25,3$	$p = 0,968$	$p = 0,075$
Gruppe 2 ohne ACE-Hemmer	$-33,8 \pm 11,7$		

III.2. Veränderungen der vasoaktiven Hormone und NAG-Ausscheidung

Die Hormone Vasopressin, Endothelin, Angiotensin und Renin wurden im Serum, NAG im Urin bestimmt. Ihre Veränderung nach Kontrastmittelgabe war nicht primäre Fragestellung, weshalb sie hier nur beschrieben werden sollen.

Vasopressin nahm 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe von 2,23 pg/ml auf 1,97 pg/ml ab. Bei Gruppe 2 (-0,56 pg/ml) war die Abnahme größer als bei Gruppe 1 (- 0,05 pg/ml). Bei Endothelin zeigten sich keine Veränderungen zum Tag der ersten Abnahme und 48 Stunden später.

Angiotensin und Renin nahmen in Gruppe 2 mehr zu als in Gruppe 1.

NAG nahm in Gruppe 2 zu (+ 0,2 U/l), während es in Gruppe 1 abnahm (- 0,45 U/l).

Tab. 16 Veränderungen der Hormonwerte und der NAG-Ausscheidung

	ges.1	ges.2	Δ ges.	Gr.1-1	Gr.1-2	Δ Gr.1	Gr.2-1	Gr.2-2	Δ Gr.2
Vasopressin <i>pg/ml</i>	2,23 ± 2,08	1,97 ± 1,39	- 0,16 ± 2,05	2,06 ± 2,11	2,01 ± 1,37	- 0,05 ± 2,29	2,47 ± 2,08	1,91 ± 1,45	- 0,56 ± 1,71
Endothelin <i>pg/ml</i>	2,06 ± 0,94	2,04 ± 0,98	- 0,02 ± 1,12	2,06 ± 0,97	2,07 ± 0,99	+ 0,01 ± 0,91	2,07 ± 0,92	2,00 ± 1,01	- 0,07 ± 1,37
Angiotensin <i>pg/ml</i>	17,93 ± 37,13	19,08 ± 19,84	+ 1,15 ± 42,39	22,26 ± 48,43	20,63 ± 24,07	- 1,63 ± 56,49	12,00 ± 6,96	17,02 ± 12,64	+ 5,02 ± 9,45
Renin <i>ng/ml/h</i>	4,28 ± 8,45	9,99 ± 12,22	+ 5,71 ± 13,02	5,89 ± 10,70	9,93 ± 13,58	+ 4,04 ± 15,50	2,08 ± 2,59	10,06 ± 10,52	+ 7,98 ± 8,90
NAG <i>U/l</i>	1,53 ± 1,79	1,38 ± 1,19	- 0,15 ± 2,12	1,69 ± 2,00	1,24 ± 1,00	- 0,45 ± 2,08	1,32 ± 1,53	1,52 ± 1,38	+ 0,20 ± 2,11

- ges. 1 = Werte aller Patienten am Tag 1
- ges. 2 = Werte aller Patienten am Tag 2
- Δ ges. = Veränderung der Werte von Tag 1 auf Tag 2
- Gr.1-1 = Werte der Patienten aus Gruppe 1 am Tag 1
- Gr.1-2 = Werte der Patienten aus Gruppe 1 am Tag 2
- Δ Gr.1 = Veränderung der Werte aus Gruppe 1 von Tag 1 auf Tag 2
- Gr.2-1 = Werte der Patienten aus Gruppe 2 am Tag 1
- Gr.2-2 = Werte der Patienten aus Gruppe 2 am Tag 2
- Δ Gr.2 = Veränderung der Werte aus Gruppe 2 von Tag 1 auf Tag 2

IV. Diskussion

IV.1. Entwicklung der GFR nach Kontrastmittel-Gabe

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr vor Applikation eines Röntgenkontrastmittels gilt zwischenzeitlich als eine gesicherte und zugleich effektive und kostengünstige Prophylaxe einer KMIN. Dabei sollen vor allem subklinisch existierende Dehydratationen korrigiert und der durch osmotische Diurese bedingte Flüssigkeitsverlust nach Kontrastmittelgabe ausgeglichen werden (7, 24, 38, 54, 67, 68). In verschiedenen Arbeiten wurden bisher die unterschiedlichen Zusammensetzungen von Infusionslösungen verglichen, nicht jedoch die Wirkungen von oraler zu intravenöser Flüssigkeitsaufnahme, sowie der optimalen Zeitpunkt ihrer Anwendung. In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine rein orale Hydratation (Gruppe 1) mit einer intravenösen Infusion von 300ml 0,9%iger Kochsalzlösung und 5%iger Glukose zur Kontrastmittelgabe in Kombination mit einer oralen Prehydrierung (Gruppe 2) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion verglichen. Mit dem Regime in Gruppe 2 war beabsichtigt das anfallende Kontrastmittel schneller renal zu eliminieren und mittels der Hypoosmolarität der Infusionslösung den Wirkungen des Kontrastmittels entgegenzuwirken (11, 22, 24).

Insgesamt nahm die GFR nach Kontrastmittelgabe bei den Patienten unserer Studie um $22,35 \pm 20,84$ ml/min/1,73m² ab. Die Frage, ob Patienten von einer intravenösen Gabe von 300 ml hypo-osmolarer Flüssigkeit (150 ml NaCl 0,9% und 150 ml Glukose 5%) während der Kontrastmittelapplikation einen Benefit erhielten, muß anhand der Ergebnissen dieser Studie negativ beurteilt werden. Trotz zusätzlicher Bolus-Infusion, bei insgesamt gleicher Flüssigkeitsaufnahme über 24 Stunden, war die GFR-Abnahme bei diesen Patienten signifikant ($p=0,0117$) höher ($-30,74 \pm 19,75$ ml/min/1,73m²), als bei Patienten die nur oral hydriert wurden ($-16,44 \pm 19,85$ ml/min/1,73m²). Bedeutsam dürfte hierbei sein, daß die Patienten der Gruppe 1 bis zwei Stunden vor Kontrastmittelgabe trinken durften, hingegen die Patienten der Gruppe 2 ab dem Vorabend des Untersuchungstages nüchtern bleiben mussten. Es scheint damit, daß der aufgenommene Flüssigkeitsmenge vor Kontrastmittelgabe und damit der Zustand der Prehydrierung die größere Rolle in der Prävention der KMIN zukommt als eine intravenöse Gabe von Flüssigkeit während der Applikation des Kontrastmittels.

VI.2. Auftreten einer KMIN nach Kontrastmittelgabe

Als eine KMIN wird eine akute Verschlechterung der Nierenleistung nach Kontrastmittelgabe definiert, für die keine anderen Ursachen gefunden werden können (23). Pathophysiologisch werden dabei das Zusammenspiel von medullären hypoxischen Zuständen aufgrund eines – durch das Kontrastmittel bedingten – Ungleichgewichtes vasoaktiver Substanzen, sowie direkte zelltoxische Wirkung durch das Kontrastmittel vermutet (8, 61).

Das Auftreten einer KMIN variiert je nach Studie, Patientenkollektiv und Definition eines akuten Nierenversagens beträchtlich. Im Rahmen dieser Studie arbeiteten wir mit der Bestimmung der GFR durch die Kontrastmittel-Clearance, eine Untersuchung die Allgemein als ein sehr genaues Instrument zur Bestimmung der Nierenleistung angesehen wird (10, 13, 25, 49). Definiert wurde eine KMIN als eine Abnahme der GFR um mehr als 50% vom Ausgangswert 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe.

In unserer Untersuchung nahm die GFR bei zwei Patienten um mehr als 50% ab. Somit trat ein akutes Nierenversagen im Rahmen einer KMIN – ausgehend von der oben genannten Definition - in 4,6% der Fälle auf. Ein Wert, der den Ergebnissen anderer Studien, die vorwiegend Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion und ausreichender Hydrierung untersuchten, vergleichbar ist (11, 61). Jeweils ein Patient war aus Gruppe 1 (Nr. 76), einer aus Gruppe 2 (Nr. 108). Beide Patienten hatten Diabetes mellitus Typ 2, keiner von ihnen einen erhöhten Serumkreatinin-Wert vor Beginn der Studie (1,0 bzw. 0,9 mg/dl). Es wurde bei keinem Studienteilnehmer eine Dialysebehandlung notwendig.

VI.3. GFR-Veränderungen bei Patienten mit Diabetes mellitus

Im Allgemeinen wird bisher Diabetes mellitus nur bei gleichzeitig bestehender eingeschränkter Nierenfunktion als ein Risikofaktor für eine KMIN angesehen (8, 38, 59, 61). Solomon weist aber in einer Diskussion auf die, durch Diabetes, Hypertonie oder Atherosklerose verursachte, Dysfunktion von Endothelzellen hin, die eine erhöhte Sensitivität auf Kontrastmittel zu verursachen scheint. Insbesondere bei ungenügender Hydratation könnte sich dabei der Pathomechanismus aus dem Ungleichgewicht vasodilatierender und –konstringierender Faktoren stärker auswirken (60, 68).

Im Rahmen unserer Untersuchung war unter anderem die signifikant ($p = 0,0085$) höhere relative GFR-Abnahme bei Patienten mit Diabetes mellitus in Gruppe 2 auffällig ($-50,75 \pm 3,5$ ml/min/1,73m² zu $-10,12 \pm 19,7$ ml/min/1,73m² in Gruppe 1). Die bereits oben beschriebene Unterschiede im Hydratationsschema scheinen sich demnach bei Patienten mit

Diabetes mellitus besonders stark auszuwirken. Weiterhin ergab eine kürzlich veröffentlichte Studie von Müller et al., daß Patienten mit Diabetes mellitus insbesondere von einer Hydratation mit isotonischer statt halb-isotonischer Kochsalzlösung profitieren (54). Dies summiert sich zu der Empfehlung, Patienten mit Diabetes mellitus VOR Kontrastmittelgabe ausreichend mit einer isotonischen Kochsalzlösung zu hydrieren.

VI.4. GFR-Veränderungen bei Patienten mit Medikamenteneinnahme

In früheren Arbeiten wurden wiederholt mögliche protektive Eigenschaften von Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmern und Diuretika hinsichtlich der Entwicklung einer KMIN betrachtet (41, 55, 67, 69). Jedoch ließen sich aus diesen Ergebnissen bisher keine Empfehlung ableiten. Bei unseren Patienten, die bereits vor der Studie eine oder mehrere dieser Substanzgruppen einnahmen und die Einnahme auch während der Untersuchung fortsetzten, zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der GFR-Veränderungen im Vergleich zu Patienten ohne entsprechende medikamentöse Therapie.

VI.5. Veränderungen der Hormonwerte und von NAG

Endothelin ist ein Peptid mit starkem vasokonstringierendem Effekt. Röntgenkontrastmittel führen zu einer starken Freisetzung von Endothelin aus renalen Tubuluszellen. In mehreren experimentellen und klinischen Studien wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen Endothelin-Freisetzung und dem Auftreten einer KMIN zu finden (15, 33, 35)

Die von Heymann et al. beschriebenen erhöhten Endothelinspiegel nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln (35) konnten wir nicht bestätigen. Weder zeigte sich eine allgemeine Zunahme des Endothelinspiegels, noch eine Korrelation zwischen Abnahme der GFR und Zunahme von Endothelin im Serum. Bei 25 Patienten (69,4%), auch bei den beiden Patienten mit akutem Nierenversagen, nahm der Endothelinspiegel 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe ab oder blieb gleich. Angemerkt werden muß, daß der Endothelinspiegel nach Kontrastmittelgabe innerhalb von Minuten ansteigt (15) und unter Umständen durch unser Bestimmungsschema nicht mehr erfaßt werden konnte. Die Frage, ob Endothelin als Mediator zu einer KMIN beiträgt, kann demnach anhand unseres Studienaufbaus nicht beantwortet werden.

NAG ist sowohl ein Indikator für eine tubuläre Zellschädigung, als auch einer Nephropathie, verursacht durch Röntgenkontrastmittel (16, 23, 36). Im Rahmen unserer Untersuchung konnte – im Gegensatz zu anderen Studien (23, 33) – kein Anstieg von NAG nach Kontrastmittelgabe nachgewiesen werden. Entsprechend der Ergebnisse von Erley und

Mitarbeitern (22, 23) fand sich keine Korrelation zwischen NAG- und GFR-Veränderungen. Ein möglicher Grund könnte hierbei die Bestimmung des zweiten NAG-Wertes erst nach 48 Stunden sein, geben doch einige Studien das Maximum der Enzymexkretion nach 24 Stunden an (16), andere wiederum erst nach 48 – 72 Stunden, wobei es sich hierbei um Patienten mit bereits bestehender Niereninsuffizienz handelte, bei denen eine längere Verweildauer des Kontrastmittels an den Tubuluszellen angenommen werden konnte (23) .

V. Zusammenfassung

Hintergrund

Die Kontrastmittelnephropathie (KMIN) gehört zu den häufigsten Ursachen eines im Krankenhaus erworbenen Nierenversagens. Als eine effektive und kostengünstige Prophylaxe der KMIN gilt zwischenzeitlich eine ausreichende Hydrierung des Patienten als gesichert.

Fragestellung

In dieser Studie wurde die Effektivität einer präventiven oralen Hydrierung mit einer intravenösen Bolusgabe von 300ml halb-isotonischer Kochsalzlösung während der Kontrastmittelgabe zusätzlich zu einer oralen Prehydrierung hinsichtlich des Auftretens einer KMIN verglichen.

Methoden

46 Patienten mit normaler oder leicht eingeschränkter Nierenfunktion, die im Rahmen einer elektiven Herzkatheteruntersuchung mindestens 80ml eines nieder-osmolaren Kontrastmittels erhielten, wurden in eine der folgenden Hydratationsgruppen randomisiert:

- Gruppe 1: orale Prehydrierung mit insgesamt 3000ml Flüssigkeit (Tee, Mineralwasser) vom Vorabend bis zwei Stunden vor der Untersuchung, sowie zwei Stunden nach der Untersuchung bis zum Abend des selben Tages.
- Gruppe 2: orale Prehydrierung mit insgesamt 2700ml Flüssigkeit (Tee, Mineralwasser) am Vorabend, sowie zwei Stunden nach der Untersuchung bis zum Abend. Zusätzliche Gabe von 150ml NaCl 0,9% und 150ml Glukose 5% während der Kontrastmittelapplikation.

Mittels der Kontrastmittel-Clearance wurde die GFR zur Kontrastmittelgabe und 48 Stunden nach der Untersuchung bestimmt. Primärer Endpunkt war dabei die mittlere Veränderung der GFR, sekundärer Endpunkt das Auftreten einer KMIN, definiert als eine GFR-Abnahme um mehr als 50% vom Ausgangswert.

Ergebnisse

Die GFR-Abnahme war bei Patienten der Gruppe 2 signifikant ($p=0,0117$) höher (ΔGFR : $-30,74 \pm 19,75$ ml/min/1,73m²) als bei Gruppe 1 (ΔGFR : $-16,44 \pm 19,85$ ml/min/1,73m²).

Eine KMIN trat in beiden Gruppen jeweils einmal auf, beide Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ II. Patienten mit Diabetes mellitus aus Gruppe 2 hatten eine signifikant ($p=0,0085$) höhere GFR-Abnahme ($\Delta\text{GFR: } -50,75 \pm 3,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$) als Patienten mit Diabetes mellitus in Gruppe 1 ($\Delta\text{GFR: } -10,12 \pm 19,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Eine Hämodialysebehandlung war bei keinem Patienten notwendig.

Schlußfolgerung

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion scheint eine suffiziente Prehydrierung bis kurz vor Kontrastmittelgabe eine effektivere Rolle bei der Prävention einer KMIN, bzw. der GFR-Abnahme, zu spielen als die kurzfristige Volumenexpansion mittels der Infusion einer halbisotonischen Kochsalzlösung während der Untersuchung.

VI. Anhang

VI.1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

24h-SU	24-Stunden-Sammelurin
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ATI	Angiotensin ₁
BE	Blutentnahme
CORO	Coronarangiographie
DM	Diabetes mellitus
ET	Endothelin
ges.	gesamt
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gr.	Gruppe
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
KMIN	Kontrastmittelinduzierte Nephropathie
NAG	N-Acetyl- β -D-glucosaminidase
PGE ₁	Prostaglandin E ₁
PTCA	Percutane Transluminale Angioplastie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SD	Standardabweichung
U/min.	Umdrehungen pro Minute

VI.2. Dokumentationsbogen

Patientencheckliste

Name: _____ Nr.: _____ Gruppe: _____

DOB: ____ . ____ . ____ **Größe:** _____ **cm** **Gewicht:** _____ **kg**

Station: A5v A5h Wochenklinik D1 A1v _____
Zimmer: _____
 aufgeklärt randomisiert Anordnung Sr./Pfl. BE gestellt

Routinelabor vom: ____ . ____ . ____ Krea: _____ mg/dl

Iohexol-Clearance 1 Datum: ____ . ____ . ____

K'mittel: _____ Konz.: _____ Menge: _____ Zeit: ____ : ____ h

BE 1: ____ : ____ h BE 2: ____ : ____ h BE 3: ____ : ____ h

SU 1 sauer

Zeit 1: _____ Zeit 2: _____ Menge: _____ ml

24h-SU 1 ☞ Laborzettel ausdrucken!

Bilanz 1

Einfuhr: _____ ml Ausfuhr: _____ ml Bilanz: _____ ml

Iohexol-Clearance 2 Datum: ____ . ____ . ____

K'mittel: _____ Konz.: _____ Menge: _____ Zeit: ____ : ____ h

BE 1: ____ : ____ h BE 2: ____ : ____ h BE 3: ____ : ____ h

SU 2 sauer

Zeit 1: _____ Zeit 2: _____ Menge: _____ ml

24h-SU 2 ☞ Laborzettel ausdrucken!

Bilanz 2

Einfuhr: _____ ml Ausfuhr: _____ ml Bilanz: _____ ml

erledigt

Studie zur Prävention der Kontrastmittelnephropathie

PATIENTENDATEN

Name: _____ Nr.: _____ Geb.-Dat.: _____.____.____
Coro: _____.____.____

Aufnahmediagnose: _____

Art der Untersuchung:

Coro Coro in Dil. PTCA _____

Medikation bei Aufnahme:

Handelsname, Menge	Dosierung	Wirkstoff, Substanzklasse

Vorerkrankungen, Risikofaktoren:

Diabetes mellitus Typ _____ ED: _____

- ausgeschieden wegen:
- eigener Wunsch vorzeitige Entlassung intensivmedizinische Behandlung

VI.3. Literaturverzeichnis

1. Almén, T. (1985)
Development of nonionic contrast media
Invest. Radiol. 20, S2-S9
2. Andersen, K.-J., Christensen, E.I., Vik, H. (1994)
Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture
Invest. Radiol. 29, 955-962
3. Anto, H.R., Chou, S.-Y., Porush, J.G., Shapiro, W.B. (1981)
Infusion intravenous pyelography and renal function – Effects of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency
Arch. Intern. Med. 141, 1652-1656
4. Arend, L.J., Bakris, G.L., Burnett, J.C.Jr., Megerian, C., Spielman, W.S. (1987)
Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media
J. Lab. Clin. Med. 110, 406-411
5. Bach, R., Jung, F. (1998)
Optimales Röntgenkontrastmittel für die ambulante Koronarangiographie aus Mikrozirkulatorischer Sicht
Herz 23, 35-41
6. Barrett, B.J., Carlisle, E.J. (1993)
Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media
Radiology 188, 171-178
7. Barrett, B.J. (1994)
Contrast Nephrotoxicity
J. Am. Soc. Nephrol. 5, 125-137
8. Berns, A.S. (1989)
Nephrotoxicity of contrast media
Kidney Int. 36, 730-740
9. Berger, E.D., Bader, B.D., Bösker, J., Risler, T., Erley, C.M. (2001)
Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen lässt sich durch Hämodialyse nicht verhindern
Dtsch. Med. Wschr. 126, 162-166
10. Brändström, E., Grzegorzcyk, A., Jacobsson, L., Friberg, P., Lindahl, A., Aurell, M. (1998)
GFR measurement with iohexol and ⁵¹Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe
Nephrol. Dial. Transplant. 13, 1176-1182
11. Brezis, M., Epstein, F.H. (1989)

- A closer look at radiocontrast-induced nephropathy
N. Engl. J. Med. 320, 179-181
12. Brooks, D.P., DePalma, P.D. (1996)
Blockade of radiocontrast-induced nephrotoxicity by the endothelin receptor antagonist, SB 209670
Nephron 72, 629-636
 13. Brown, S.C.W., O'Reilly, P.H. (1991)
Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: Evidence for a new gold standard
J. Urol. 146, 675-679
 14. Byrd, L., Sherman, R.L. (1979)
Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathological review
Medicine 58, 270-279
 15. Cantley, L.G., Spokes, K., Clark, B., McMahon, E.G., Carter, J., Epstein, F.H. (1993)
Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction
Kidney Int. 44, 1217-1223
 16. Cavaliere, G., Arrigo, G., D'Amico, G., Bernasconi, P., Schiavina, G., Dellafiore, L., Vergnaghi, D. (1987)
Tubular nephrotoxicity after intravenous urography with ionic high-osmolal and nonionic low-osmolal contrast media in patients with chronic renal insufficiency
Nephron 746, 128-133
 17. Cigarroa, R.G., Lange, R.A., Williams, R.H., Hillis, L.D. (1989)
Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease
Am. J. Med. 86, 649-652
 18. Davidson, C.J., Hlatky, M., Morris, K.G., Pieper, K., Shelton, T.N., Schwab, S.J., Bashore, T.M. (1989)
Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization: A prospective trial.
Ann. Intern. Med. 110, 119-124
 19. D'Elia, J.A., Gleason, R.E., Alday, M., Malarick, C., Godley, K., Warram, J., Kaldany, A., Weinrauch, L.A. (1982)
Nephrotoxicity from angiographic contrast material
Am. J. Med. 72, 719-725
 20. Durham, J.D., Caputo, C., Dokko, J., Zaharakis, T., Pahlavan, M., Keltz, J., Dutka, P., Marzo, K., Maesaka, J.K., Fishbane, S. (2002)
A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography
Kidney Int. 62, 2202-2207
 21. Erley, C.M., Duda, S.H., Schlepckow, S., Koehler, J., Huppert, P.E., Strohmaier, W.,

- Bohle, A., Risler, T., Osswald, H. (1994)
Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application
Kidney Int. 45, 1425-1431
22. Erley, C.M., Duda, S.H. (1997)
Kontrastmittelnephropathie – Pathogenese und Prävention
Akt. Radiol. 7, 189-192
23. Erley, C.M., Duda, S.H., Rehfuss, D., Scholtes, B., Bock, J., Müller, C., Osswald, H., Risler, T. (1999)
Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline
Nephrol. Dial. Transplant. 14, 1146-1149
24. Erley, C.M. (1999)
Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure ?
Nephrol. Dial. Transplant. 14, 1064-1066
25. Erley, C.M., Bader, B.D., Berger, E.D., Vochazer, A., Jorzik, J.J., Dietz, K., Risler, T. (2001)
Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients
Crit. Care Med. 29, 1544-1550
26. Frennby, B. (1997)
Use of iohexol to determine glomerular filtration rate. A comparison between different clearance techniques in man and animal
Scand. J. Urol. Nephrol. 31, Suppl. 182, 1-61
27. Gaspari, F., Perico, N., Ruggenti, P., Mosconi, L., Amechastegui, C.S., Guerini, E., Daina, E., Remuzzi, G. (1995)
Plasma clearance of nonradioactive Iohexol as a measure of glomerular filtration rate
J. Am. Soc. Nephrol. 6, 257-263
28. Gaspari, F., Perico, N., Remuzzi, G. (1997)
Measurement of glomerular filtration rate
Kidney Int. 52, 151-154
29. Golman, K., Almén, T. (1985)
Contrast media-induced nephrotoxicity – Survey and present state
Invest. Radiol. 20, 92-97
30. Haller, C., Schick, C.S., Zorn, M., Kübler, W. (1997)
Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers
Cardiovasc. Res. 33, 655-665
31. Haller, C., Kübler, W. (1999)
Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie: Pathogenese, Klinik, Prophylaxe
Dtsch. med. Wschr. 124, 332-336

32. Heneghan, M. (1978)
Contrast-induced acute renal failure
Am. J. Roentgenol. 131, 1113-1115
33. Hentschel, M., Gildein, P., Brandis, M., Zimmerhackl, L.B. (1995)
Endothelin (ET-1) is involved in the contrast media induced nephrotoxicity in children with congenital heart disease.
Clin. Nephrol. 43, 12-15
34. Heyman, S.N., Brezis, M., Epstein, F.H., Spokes, K., Silva, P., Rosen, S. (1991)
Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin
Kidney Int. 40, 632-642
35. Heyman, S.N., Clark, B.A., Kaiser, N., Spokes, K., Rosen, S., Brezis, M., Epstein, F.H. (1992)
Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro.
J. Am. Soc. Nephrol. 3, 58-65
36. Jung, K. (1997)
N-Acetyl- β -D-glucosaminidase (β -NAG) im Harn – ein sensitiver Marker zur Erfassung von Nierenschäden
Biochemica Information Nr. 100
37. Katzberg, R.W. (1997)
Urography into the 21st century: New contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity
Radiology 204, 297-312
38. Kerstein, M.D., Puyau, F.A. (1984)
Value of periangiography hydration
Surgery 96, 919-922
39. Koch, J.A., Sketch, M., Brinker, J., Bernink, P.J., PGE₁-Studien-Gruppe (1999)
Prostaglandin E₁ zur Prophylaxe kontrastmittelinduzierter Nierenfunktionsstörungen
Fortschr. Röntgenstr. 170, 557-563
40. Koch, J.A., Plum, J., Grabensee, B., Mödder, U., PGE₁ Study Group (2000)
Prostaglandin E₁: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk Patients caused by radiocontrast media ?
Nephrol. Dial. Transplant. 15, 43-49
41. Krämer, B.K., Kammerl, M., Schweda, F., Schreiber, M. (1999)
A primer in radiocontrast-induced nephropathy
Nephrol. Dial. Transplant. 14, 2830-2834
42. Kurnik, B.R.C., Allgren, R.L., Genter, F.C., Solomon, R.J., Bates, E.R., Weisberg, L.S. (1998)
Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy
Am. J. Kidney. Dis. 31, 674-680

43. Larson, T.S., Hudson, K., Mertz, J.L., Romero, J.C., Knox, F.G. (1983)
Renal vasoconstrictive response to contrast medium. The role of sodium balance and the renin-angiotensin-system.
J. Lab. Clin. Med. 101, 385-391
44. Lautin, E.M., Freeman, N.J., Schoenfeld, A.H., Bakal, C.W., Haramati, N., Friedman, A.C., Lautin, J.L., Braha, S., Kadish, E.G., Sprayregen, S., Belizon, I. (1991)
Radiocontrast-associated renal dysfunction: Incidence and risk factors
Am. J. Radiol. 157, 49-58
45. Lawrence, V., Matthai, W., Hartmaier, S. (1992)
Comparative safety of high-osmolality and low-osmolality radiographic contrast agents
Invest. Radiol. 27, 2-28
46. Lehnert, T., Keller, E., Gondolf, K., Schäffner, T., Pavenstädt, H., Schollmeyer, P. (1998)
Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency
Nephrol. Dial. Transplant. 13, 358-362
47. Levy, E.M., Viscoli, C.M., Horwitz, R.I. (1996)
The effect of acute renal failure on mortality – A cohort analysis
JAMA 275, 1489-1494
48. Liss, P., Nygren, A., Olsson, U., Ulfendahl, H.R., Erikson, U. (1996)
Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney
Kidney Int. 49, 1268-1275
49. Lundqvist, S., Holmberg, G., Jakobsson, G., Lithner, F., Skinningsrud, K., Stegmayr, B., Hietala, S.-O. (1998)
Assesment of possible nephrotoxicity from iohexol in patients with normal and impaired renal function
Acta Radiol. 39, 362-367
50. Manske, C.L., Sprafka, J.M., Strony, J.T. (1990)
Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography
Am. J. Med. 89, 615-620
51. Marx, M.A., Shuler, C.L., Tattersall, J.E., Golper, T.A. (1995)
Plasma iohexol clearance as an alternative to creatinine clearance for CAPD adequacy studies
Kidney Int. 48, 1994-1997
52. Miller, D.L., Chang, R., Wells, W.T., Dowjat, B.A., Malinosky, R.M., Doppman, J.L. (1988)
Intravascular Contrast Media: Effect of Dose on Renal Function
Radiology 167, 607-611

53. Moon, S.S., Bäck, S.-E., Kurkus, J., Nilsson-Ehle, P. (1995)
Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium Iohexol after angiography in patients with impaired renal function
Nephron 70, 430-437
54. Müller, C., Bürkle, G., Büttner, H.J., Petersen, J., Perruchoud, A.P., Eriksson, U., Marsch, S., Roskamm, H. (2002)
Prevention of contrast media-associated nephropathy
Arch. Intern. Med. 162, 329-336
55. Neumayer, H.H., Junge, W., Küfner, A., Wenning, A. (1989)
Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker Nitrendipine: A prospective randomised clinical trial
Nephrol. Dial. Transplant. 4, 1030-1036
56. O'Meara, J.J., Dehmer, G.J. (1997)
Care of the patient and management of complications after percutaneous coronary Artery interventions
Ann. Intern. Med. 127, 458-471
57. O'Reilly, P.H., Brooman, P.J.C., Martin, P.J., Pollard, A.J., Farah, N.B., Mason, G.C. (1986)
Accuracy and reproducibility of a new contrast clearance method for the determination of glomerular filtration rate
Br. Med. J. 293, 234-236
58. O'Reilly, P.H., Jones, D.A., Farah, N.B. (1988)
Measurement of the plasma clearance of urographic contrast media for the Determination of glomerular filtration rate
J. Urol. 139, 9-11
59. Parfrey, P.S., Griffiths, S.M., Barrett, B.J., Paul, M.D., Genge, M., Withers, J., Farid, N., McManamon, P.J. (1989)
Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal renal insufficiency, or both
N. Engl. J. Med. 320, 143-149
60. Porter, G.A. (1993)
Effects of contrast agents on renal function
Invest. Radiol. 28, S1-S5
61. Porter, G.A. (1994)
Radiocontrast-induced nephropathy
Nephrol. Dial. Transplant. 9, 146-156
62. Provalid AB, Lund / Schweden (1993)
Calculation of clearance – Renalyzer PRX 90 - User`s manual & Technical description
63. Rich, M.W., Crecelius, C.A. (1990)

Incidence, risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older.
Arch. Intern. Med. 150, 1237-1242

64. Rocco, M.V., Buckalew, Jr., V.M., Moore, L.C., Shihabi, Z.K. (1996)
Measurement of glomerular filtration rate using nonradioactive Iohexol:
Comparison of two one-compartment models
Am. J. Nephrol. 16, 138-143
65. Rudnick, M.R., Goldfarb, S., Wexler, L., Ludbrook, P.A., Murphy, M.J., Halpern, E., Hill, J.A., Winniford, M., Cohen, M.B., VanFossen, D.B. (1995)
Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial
Kidney Int. 47, 254-261
66. Stevens, M.A., McCullough, P.A., Tobin, K.J., Speck, J.P., Westveer, D.C., Guido-Allen, D.A., Timmis, G.C., O'Neill, W.W. (1999)
A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy
J. Am. Coll. Cardiol. 33, 403-411
67. Solomon, R., Werner, C., Mann, D., D'Elia, J., Silva, P. (1994)
Effects of Saline, Mannitol, and Furosemide on acute decrease in renal function induced by radiocontrast agents
N. Engl. J. Med. 331, 1416-1420
68. Solomon, R. (1998)
Contrast-medium-induced acute renal failure
Kidney Int. 53, 230-242
69. Spångberg-Viklund, B., Berglund, J., Nikonoff, T., Nyberg, P., Skau, T., Larsson, R. (1996)
Does prophylactic treatment with Felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function ?
Scand. J. Urol. Nephrol. 30, 63-68
70. Swan, S.K., Halstenson, C.E., Kasiske, B.L., Collins, A.J. (1996)
Determination of residual renal function with iohexol clearance in hemodialysis patients
Kidney Int. 49, 232-235
71. Taylor, A.J., Hotchkiss, D., Morse, R.W., McCabe, J. (1998)
PREPARED: PREPreparation for angiography in Renal Dysfunction – A randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction
Clin. Invest. 114, 1570-1574
72. Tepel, M., Zidek, W. (2002)
Acetylcysteine and contrast media nephropathy
Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 11, 503-506

73. Tepel, M., van der Giet, M., Schwarzfeld, C., Laufer, U., Liermann, D., Zidek, W. (2000)
Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by Acetylcystein
N. Engl. J. Med. 343, 180-184
74. Thadhani, R., Pascual, M., Bonventre, V. (1996)
Acute renal failure
N. Engl. J. Med. 334, 1448-1460
75. Thomsen, H.S., Hvid-Jacobsen, K. (1991)
Estimation of glomerular filtration rate from low-dose injection of Iohexol and a single blood sample
Invest. Radiol. 26, 332-336
76. Tommaso, C.L. (1994)
Contrast-Induced Nephrotoxicity in Patients Undergoing Cardiac Catheterization
Cath. Cardiovasc. Diag. 31, 316-321
77. Vaamonde, C.A., Bier, R.T., Papendick, R., Alpert, H., Gouvea, W., Owens, B., Pardo, V. (1989)
Acute and chronic renal effects of radiocontrast in diabetic rats
Invest. Radiol. 24, 206-218
78. Vari, R.C., Natarajan, L.A., Whitescarver, S.A., Jackson, B.A., Ott, C.E. (1988)
Induction, prevention and mechanisms of contrast media-induced acute renal failure
Kidney Int. 33, 699-707
79. Visweswaran, P., Massin, E.K., Dubose, T.D. (1997)
Mannitol-induced acute renal failure
J. Am. Soc. Nephrol. 8, 1028-1033
80. Weisberg, L.S., Kurnik, P.B., Kurnik, B.R.C. (1992)
Radiocontrast-induced nephropathy in humans: Role of renal vasoconstriction
Kidney Int. 41, 1408-1415
81. Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K., Masaki, T. (1988)
A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells
Nature 332, 411-415

VI.4. Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wäre ohne die Mithilfe und tatkräftige Unterstützung vieler Personen nicht möglich gewesen. Ihnen möchte ich hiermit meinen besonderen Dank aussprechen:

- Frau Prof. Dr. med. Christiane Erley für die freundliche Überlassung des Promotions-themas, ihre hervorragende, engagierte und motivierende Betreuung während der Aus-führung der Arbeit und die konstruktive Kritik in der Auswertung,
- Frau Dr. med. Birgit D. Bader für ihre professionelle und freundschaftliche Hilfestellung bei den alltäglichen „Kleinigkeiten“ während der praktischen Durchführung, ihre Be-gleitung bei der Auswertung sowie für die Durchsicht der Manuskripte,
- Herrn Prof. Dr. med. Teut Risler für die konstruktive Kritik und Stellungnahme während des Doktorandenkreises,
- Frau Dipl.-Chem. J. Smykowski und Frau A. Raiser für die praktische Unterstützung und die vielen Anleitungen und Ratschläge während der Laborarbeit, sowie die Bestimmung unzähliger Labordaten,
- Herrn Christoph Meisner für die Beratung bei der statistischen Auswertung,
- Allen Ärzten der Stationen A1, A4, A5, bzw. E11 und D1, die bei der Durchführung so unverzichtbare Unterstützung geleistet haben,
- Meinen Eltern für ihre Begleitung und Hilfe,
- Sowie allen, die mich während der Entstehung dieser Arbeit in irgendeiner Form unterstützt haben.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich den Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereiterklärt und uns damit ihr Vertrauen geschenkt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Matthias Heede für die hervorragende Zusammenarbeit. Gemeinsam sind wir durch alle Höhen und Tiefen der promovierenden Wege gegangen und haben dabei doch nie die Lust an unserer Beruf-ung verloren.